

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



ESCALAS DE VALORACIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE DE URGENCIAS

María Angélica Rivera Núñez

Director: Dr. D. Manuel Quintana Díaz

Co-director: Dra. Consuelo Huerta Álvarez

Madrid 2017



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Tesis doctoral

**ESCALAS DE VALORACIÓN DE RIESGO
TROMBOEMBÓLICO Y TROMBOPROFILAXIS EN
EL PACIENTE DE URGENCIAS**

María Angélica Rivera Núñez

Madrid, 2017



Don Manuel Quintana Díaz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Doña Consuelo Huerta Álvarez, Farmacoepidemióloga de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), directores de la Tesis presentada por **María Angélica Rivera Núñez**.

CERTIFICAN

Que **María Angélica Rivera Núñez** ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado: “*Escalas de Valoración de Riesgo Tromboembólico y Trombopprofilaxis en el paciente de Urgencias*” cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2017

Dr. Manuel Quintana Díaz Dra. Consuelo Huerta Álvarez

“...la perseverancia suple al talento...”

María Jelves

A mis padres, a quienes les debo todo
A Francisco, por estar siempre en todo

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas, que directa e indirectamente que han colaborado en el desarrollo de este proyecto de investigación.

En primer lugar, a mis directores de tesis.

A Manuel Quintana Díaz, por la oportunidad de acercarme a la investigación clínica, por su aliento constante y su firme resolución en que este proyecto llegue a término.

A Consuelo Huerta, por su apoyo, su paciencia. Por la lucidez de sus comentarios, la solidez de sus correcciones y la sabiduría al guiar este proyecto.

A ambos por enseñarme la importancia de hacerse preguntas, de buscar respuestas y de compartir lo que hemos encontrado en el camino.

A mis padres, y a mi familia, cuna de todos los valores que sostienen mi vida, desde la que aprendí que la tarea de cada día es, en primer lugar, ser mejor persona y crecer en sabiduría para el buen hacer en mi vida y en mi profesión.

A mi padre, por enseñarme con su vida los valores de nuestra profesión y la grandeza de la humildad y la ternura que deben llenar el quehacer profesional de un médico.

A mi madre, por enseñarme con paciencia y dulzura que tanto el rigor científico como la experiencia, la vida misma, son lo que nos hace verdaderamente sabios.

A Francisco, por estar en todo y ser la sabiduría práctica en este viaje compartido.

A los pacientes, que dan el sentido a todo esto, principio y fin de nuestra profesión.

ABREVIATURAS

AIT Accidente isquémico transitorio

EP Embolia pulmonar

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETEV Enfermedad tromboembólica venosa

HBPM Heparina de bajo peso molecular

HULP Hospital Universitario La Paz

IC Intervalo de confianza

IMC Índice de masa corporal

INE Instituto Nacional de Estadística

INR International Normalized Ratio System

OR Odds ratio

TVP Trombosis venosa profunda

1. INDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | INDICE..... | 8 |
| 2. | INTRODUCCIÓN | 13 |
| 2.1 | Antecedentes históricos..... | 14 |
| 2.2 | Aspectos epidemiológicos: Incidencia y prevalencia de la ETEV en población general y en pacientes hospitalizados | 16 |
| 2.3 | Factores de riesgo de ETEV | 18 |
| 2.4 | Importancia de la tromboprofilaxis..... | 19 |
| 2.5 | Escalas de riesgo de ETEV..... | 21 |
| 2.5.1 | Guía PRETEMED..... | 22 |
| 2.5.2 | Escala de Padua modificada | 23 |
| 2.5.3 | Modelo de estratificación de Caprini Modificado..... | 23 |
| 2.5.4 | Escala de riesgo hemorrágico..... | 25 |
| 2.6 | Tromboprofilaxis en Servicios de Urgencias. | 26 |
| 2.7 | Tromboprofilaxis y niveles de actividad anti-Xa de las HBPM | 28 |
| 3. | JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 29 |
| 3.1 | Justificación | 31 |
| 3.2 | Hipótesis..... | 33 |
| 3.2.1 | Objetivo general | 33 |
| 3.2.2 | Objetivos Específicos..... | 34 |
| 4. | PACIENTES Y MÉTODOS | 35 |
| 4.1 | Tipo de Estudio..... | 36 |
| 4.1.1 | Ámbito del estudio | 36 |
| 4.2 | Población de estudio | 36 |
| 4.2.1 | Criterios de inclusión | 37 |
| 4.2.2 | Criterios de exclusión | 37 |
| 4.2.3 | Identificación de los casos con indicación de tromboprofilaxis..... | 38 |
| 4.2.4 | Variables de eficacia bioquímica | 39 |
| 4.2.5 | Identificación de casos de ETEV y tratamiento | 39 |
| 4.2.6 | Aprobación por comités y consentimiento | 39 |
| 4.3 | Variables en estudio al ingreso de los pacientes | 39 |
| 4.3.1 | Variables demográficas | 39 |
| 4.3.2 | Variables Antropométricas..... | 39 |
| 4.3.3 | Antecedentes médicos..... | 39 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.3.4 | Grupos de diagnósticos | 41 |
| 4.4 | Factores de riesgo de ETEV | 41 |
| 4.4.1 | Valoración del riesgo trombotico según las Escalas de riesgo de ETEV | 42 |
| 4.4.2 | Escala de Padua modificada (51, 52, 53, 54) | 42 |
| 4.4.3 | Modelo de Estratificación de Caprini modificado (51, 55, 56)..... | 43 |
| 4.4.4 | Valoración del grado de concordancia de las guías en cuanto al riesgo de ETEV | 44 |
| 4.4.5 | Variables de eficacia de la tromboprofilaxis | 45 |
| | Bioquímica..... | 45 |
| | Clínicas..... | 46 |
| 4.4.6 | Eventos adversos y episodios hemorrágicos secundarios a la tromboprofilaxis farmacológica | 46 |
| 4.4.6.1 | Escala de riesgo hemorrágico..... | 48 |
| 4.5 | Análisis estadístico. | 49 |
| 4.5.1 | Análisis descriptivo y univariado. | 497 |
| 4.5.2 | Análisis multivariante..... | 48 |
| 5. | RESULTADOS | 49 |
| 5.1 | Descripción de los pacientes en estudio. | 52 |
| 5.2 | Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y Escalas de predicción de Riesgo | 55 |
| 5.2.1 | Factores de riesgo predisponentes y desencadenantes de ETEV | 55 |
| 5.2.2 | Escalas de predicción de Riesgo de ETEV | 56 |
| 5.2.3 | Escalas de predicción de riesgo de ETEV y eventos de ETEV a tres meses | 63 |
| 5.3 | Actividad anti-Xa y Heparinas de Bajo Peso Molecular | 65 |
| 5.4 | Eventos adversos y episodios hemorrágicos secundarios a la tromboprofilaxis farmacológica..... | 68 |
| 5.4.1 | Evaluación del riesgo hemorrágico..... | 69 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 72 |
| 7. | CONCLUSIONES | 89 |
| 8. | BIBLIOGRAFÍA..... | 92 |

Tablas y Figuras

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Factores de riesgo y puntuación de la guía PRETEMED. | 37 |
| Tabla 2. Factores de riesgo y puntuación de la Escala de Predicción de Riesgo de Padua Modificada. | 41 |
| Tabla 3. Factores de riesgo y puntuación del Modelo de estratificación de Caprini y grupos de riesgo según adaptación de la 9ª Edición de la Guía ACCP 2012 | 42 |
| Tabla 4. Clasificación según grupos de riesgo comparables..... | 44 |
| Tabla 5. Escala de predicción de Riesgo de Sangrado para pacientes hospitalizados..... | 46 |
| Tabla 6. Características generales de los pacientes al ingreso..... | 50 |
| Tabla 7. Características de los pacientes según diagnóstico de ingreso en la Unidad de Corta Estancia..... | 52 |
| Tabla 8 . Distribución de factores predisponentes y desencadenantes de ETEV entre los pacientes estudiados..... | 53 |
| Tabla 9. Factores de riesgo predisponentes según Escalas de Riesgo..... | 57 |
| Tabla 10. Factores de riesgo desencadenantes según Escalas de Riesgo..... | 57 |
| Tabla 11. Distribución de factores predisponentes y desencadenantes de ETEV según escalas de riesgo y grupos de riesgo comparables..... | 59 |
| Tabla 12. Episodios de ETEV sintomática a tres meses según las distintas escalas de valoración de riesgo..... | 62 |
| Tabla 13. Episodios de ETEV a tres meses según escalas y grupos comparables de riesgo..... | 63 |
| Tabla 14. Características de los pacientes según niveles de actividad anti-Xa..... | 66 |
| Tabla 15. Niveles de actividad anti-Xa según tipo y dosis de HBPM..... | 67 |
| Tabla 16. Niveles de actividad anti-Xa y episodios de ETEV a tres meses..... | 67 |
| Tabla 17. Niveles de actividad anti-Xa en relación a marcadores de inflamación..... | 68 |
| Tabla 18. Niveles de actividad anti-Xa y peso de los pacientes..... | 68 |
| Tabla 19. Resultados de los principales estudios de trombopprofilaxis en pacientes médicos ingresados..... | 75 |

| | |
|--|----|
| Figura 1. Distribución de los pacientes en los distintos grupos de riesgo según las Escalas de Predicción de Riesgo..... | 55 |
| Figura 2. Recomendación de tromboprofilaxis farmacológica según grupos de riesgo de las distintas Escalas de Valoración de Riesgo..... | 60 |
| Figura 3. Recomendación de tromboprofilaxis según las Escalas de valoración de Riesgo y grupos de riesgo comparables..... | 61 |
| Figura 4. Distribución de tipos de HBPM y dosis utilizada..... | 64 |
| Figura 5. Distribución de los pacientes estudiados según nivel de actividad anti-Xa..... | 64 |
| Figura 6. Dispersión de los valores de actividad anti-Xa de los pacientes estudiados..... | 65 |

2. INTRODUCCIÓN



2.1 Antecedentes históricos

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia pulmonar (EP) o una combinación de ambas. Representan una entidad clínica relevante por su frecuencia, morbilidad en fase aguda y por las secuelas a largo plazo.

Desde que William Harvey describiera la circulación de la sangre en 1628, los grandes avances en el estudio de la ETEV se han debido a los estudios de Rudolph Virchow, quien, en el siglo XIX, definió la relación entre trombosis venosa y la obstrucción de las arterias pulmonares por un proceso embólico. Así mismo, en 1856, describió las bases fisiopatológicas de la ETEV como “daño en la íntima vascular, estasis venosa e hipercoagulabilidad”, conocida hasta hoy como la “*Tríada de Virchow*” (1).

Pocos años después (1865) Armand Trousseau documentó la asociación de TVP con cáncer (2), que fue confirmada setenta años después por Sproul (3).

Las primeras descripciones de la asociación de ETEV y cirugía en relación a fracturas de miembros inferiores fueron realizadas por Spencer Wells en 1866 y por Gunnar Bauer en 1942 (4). El primer autor que describió una embolectomía de emergencia fue Trendelenburg en 1908, quien realizó una toracotomía y embolectomía a través de una incisión de la arteria pulmonar (5).

El estudio de los factores de riesgo es bastante posterior. Hasta 1965 no comenzaron a desarrollarse estudios en relación a factores genéticos que aumentaban el riesgo de ETEV secundario a hipercoagulabilidad (6). Se describieron niveles de antitrombina reducidos a la mitad de los niveles normales, asociados a una mayor tendencia trombótica en una familia originaria de Noruega, que presentó episodios repetidos de TVP a tempranas edades y tendencia a la recurrencia de los eventos de ETEV (6). Posteriormente, en 1980 los grupos de John Griffin y Charles Esmon describieron de forma independiente las deficiencias hereditarias de proteína C y S asociadas a un aumento del riesgo trombótico (7,8).

Las primeras referencias al tratamiento anticoagulante se remontan a la antigua medicina griega, pero el descubrimiento de la heparina, atribuido a McLean, en 1916, fue crucial. Sus estudios en extractos de hígado de perro condujeron a

dos hallazgos de importancia: por un lado al descubrimiento de la existencia de un potente anticoagulante y, por otro lado, al descubrimiento de las propiedades procoagulantes de la tromboplastina tisular (9). Posteriormente, Howell y Holt, en 1918, llamaron “heparina” al anticoagulante descubierto por McLean. En 1935 se desarrolló un preparado de heparina de uso parenteral derivado de pulmón de ternera y posteriormente de intestino de cerdo (10).

El último escalón en la evolución de las heparinas, fue el desarrollo de las heparinas de bajo peso molecular alcanzando su máximo desarrollo en la década de los noventa, y desplazando progresivamente a la heparina no fraccionada (11).

Paralelo al desarrollo de la heparina, y debido a un incidente en 1920 en Canadá, en el cual falleció ganado por hemorragias digestivas incontrolables, Roderick, describió en 1929, dos hallazgos de importancia: que las hemorragias producidas en estos animales eran secundarias a la disminución de niveles de protrombina plasmática y que la gravedad de la hemorragia era paralela a esta disminución (12). En 1953, Link desarrolló la warfarina cuyo nombre proviene de *Wisconsin Alumnae Research Foundation Coumarin*. En 1959, se describió el agente causal de esta enfermedad, el dicumarol (13).

Desde 1983 se utiliza en el control del tratamiento anticoagulante el INR, *International Normalized Ratio System*, propuesto por Kirkwood y aprobado por el Tercer Comité de Expertos de estandarización biológica dependiente de la Organización Mundial de la Salud en 1983 (14).

En relación al diagnóstico de ETEV, los primeros estudios con venografía venosa son de Bauer y Dougherty en 1940, y Starr en 1942 (15, 16, 17). Sin embargo, en aquellos años apenas se utilizó como método diagnóstico a pesar de las publicaciones de Bakey en 1954 y de Haeger en 1969, quienes demostraron que una gran proporción de los pacientes con ETEV no presentaban síntomas ni signos específicos (18). De esta manera, pusieron de manifiesto la escasa sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico. En la década de los 70, se inició el desarrollo de métodos no invasivos para el diagnóstico objetivo de la ETEV tales como: la pletismografía por impedancia y ultrasonografía por compresión combinada o no con doppler pulsado (duplex).

La historia de la tromboprofilaxis, data de 1934. Antes de la introducción de la tromboprofilaxis farmacológica, se describió por primera vez la profilaxis del tromboembolismo pulmonar mediante la ligadura de las venas de miembros inferiores (19) y posteriormente se introdujo la ligadura de la vena cava inferior. En 1970 aparecen las primeras referencias a los filtros de vena cava inferior.

Los primeros estudios que demostraron la utilidad de la heparina intravenosa en la prevención de la ETEV postoperatoria fueron publicados entre los años 1937-1938 (20, 21). El uso de bajas dosis de heparina subcutánea en el período postoperatorio, fue descrito por primera vez por Sharnoff et al (22). Los primeros estudios que demostraron beneficio en la prevención de la ETEV con anticoagulantes orales, fueron llevados a cabo por Sevitt y Gallagher (23) en pacientes sometidos a cirugía de cadera. En 1975 se publicó un Ensayo Clínico internacional multicéntrico (24) llevado a cabo en 4.121 pacientes quirúrgicos tratados con heparina no fraccionada, dos horas previas a la cirugía y posteriormente cada 8 horas durante 7 días *versus* pacientes a los que no se les administró heparina. En el grupo de heparina se observaron 2 episodios de EP masiva confirmados por autopsia *versus* 16 casos en el grupo control.

En 1978 se publicó un primer estudio aleatorizado de tromboprofilaxis con anticoagulantes orales administrados previo a una cirugía mayor (25). Posteriormente continuaron los estudios de Bergqvist en 1996 (26) y Samama en 1988 (27) y los metanálisis de Collins en 1988 (28) y Claget en 1998 (29), demostrando la efectividad de bajas dosis de heparina sódica subcutánea y de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) en la prevención de la ETEV en cirugía general.

2.2 Aspectos epidemiológicos: Incidencia y prevalencia de la ETEV en población general y en pacientes hospitalizados

La ETEV es una patología muy prevalente, cuyo diagnóstico no es fácil debido a que muchas veces se puede presentar en forma silenciosa. Se considera que es

la tercera causa de muerte en los países occidentales y la principal causa de muerte asociada al embarazo en países desarrollados (30).

A nivel mundial, se estima que se producen anualmente entre 70 y 180 casos nuevos de ETEV por 100.000 habitantes, dependiendo del método diagnóstico utilizado. En Europa, el estudio VITAE (30), estima para la Unión Europea una incidencia anual de TVP y EP de 148/100.000 habitantes y 95/100.000 habitantes respectivamente. Según el Grupo de Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España 2006 (34), la ETEV tiene una prevalencia de 3-5% en la población general y una incidencia de 120/100.000 habitantes/año en nuestro país. Este porcentaje corresponde a la tercera causa de muerte cardiovascular después del síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular, contribuyendo con un 3-5% de la mortalidad general. Por su parte, un estudio de Guijarro et al en 2005, estimó una incidencia de ETEV en España sensiblemente mayor, en torno a 154/100.000 habitantes (31).

Alrededor de un 25% de todos los casos de ETEV se relacionan con ingresos hospitalarios y entre el 50-75% de los casos de ETEV, en paciente ingresados, ocurre en pacientes no quirúrgicos (36).

El desarrollo de un episodio de TVP proximal asintomática durante un ingreso hospitalario por causas no quirúrgicas, determina un aumento del riesgo de mortalidad a tres meses desde el alta hospitalaria (37).

En un estudio retrospectivo de necropsias llevadas a cabo en un hospital general, se observó que, de 2.388 fallecidos, 239 muertes fueron producidas por EP; es decir, que un 10% de todas las causas de muerte fueron debidas a EP. Un 15% de estos pacientes eran menores de 60 años y un 68% no tenían antecedentes de enfermedad neoplásica. Del total de pacientes, un 83% presentó una TVP de miembros inferiores concomitante a la EP, si bien sólo un 19% había presentado clínica sugestiva de TVP (33). Esto mismo fue descrito por el estudio VITAE (30) que demostró que un 75% de las muertes relacionadas con ETEV, fueron adquiridas durante la hospitalización por otra causa.

En España, según datos facilitados por el Ministerio de Sanidad y Consumo (35), la ETEV supuso el 0,8% del total de las altas hospitalarias entre los años 1999 y 2005, de las cuales, un 47% correspondió a casos de TVP.

A su vez, la tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes ingresados por ETEV en nuestro país se situó entre el 10,3%- 12,9% para la EP y el 1,7% - 2,8% para la TVP (34).

2.3 Factores de riesgo de ETEV

La probabilidad de que se produzca un evento tromboembólico en un determinado paciente depende de la presencia de varios factores de riesgo (43), predisponentes o intrínsecos, tales como: edad avanzada, historia previa de ETEV, cáncer, insuficiencia cardíaca y respiratoria, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, enfermedades mieloproliferativas, hemoglobinuria paroxística nocturna, tabaquismo, apnea obstructiva del sueño, varices en los miembros inferiores, sobrepeso u obesidad y trombofilias adquiridas o congénitas. Depende también de la presencia de factores desencadenantes o extrínsecos tales como: inmovilización, intervenciones quirúrgicas, infecciones graves, traumatismos, vías venosas centrales, embarazo, puerperio, tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos. Se han identificado otros factores de riesgo extrínsecos que aumentarían el riesgo en estos pacientes: complicaciones postoperatorias, infección del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, utilización de transfusiones, infarto agudo de miocardio y neumonía nosocomial. Según el modelo de Samama et al (44), los factores de riesgo de mayor impacto son: antecedentes de trombofilia (OR 11,18), sepsis grave (OR 6,69) e historia de TVP proximal previa (OR 6,22).

La mayoría de los pacientes ingresados tienen uno o más factores de riesgo de ETEV. En la actualidad sabemos que, en los pacientes ambulatorios e ingresados, la ETEV se asocia con la inmovilización y es consecuencia de la activación de la coagulación secundaria a enfermedades oncológicas, sepsis, trombofilia o cualquier situación proinflamatoria. Por otra parte, se suma como otro factor fisiopatológico, la lesión directa de los vasos venosos que puede

estar presente en pacientes sometidos a cirugía pélvica y ortopédica, pacientes politraumatizados o pacientes con trauma de miembros inferiores. Esto determinaría que todo paciente, ingresado por una enfermedad médica o quirúrgica, independientemente de la causa de ingreso, por el sólo hecho de estar cursando con un evento agudo, tendría un riesgo mayor de desarrollar un evento tromboembólico, comparado con la población general.

La lesión endotelial determina la activación de leucocitos y plaquetas, así como la liberación de mediadores procoagulantes y proinflamatorios entre los cuales destacan la trombina y citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleukinas 6 y 8 (46,47). Estas citocinas activan las células inflamatorias, en especial los neutrófilos, induciendo la liberación de *neutrophils extracellular traps* (NETs) o trampas extracelulares de neutrófilos, que corresponden a fragmentos de ADN e histonas capaces de eliminar patógenos extracelulares (45). Se ha demostrado que estos NETs favorecen la formación de trombos, al actuar como un verdadero ensamblaje protrombótico uniendo y activando al factor XII de la coagulación (45). Se ha visto que la proteína C-activada podría destruir estas histonas y bloquear el efecto tóxico sobre el endotelio y otras células (47). Además, se ha descrito que gracias a la presencia de moléculas de adhesión tipo P- selectina presentes en las células endoteliales, plaquetas y leucocitos, se estimula la liberación de micropartículas con factor tisular-inactivado. Esta molécula se activa al reclutar estas micropartículas en la zona de lesión de la pared vascular. También se ha descrito este mecanismo en células tumorales, predisponiendo al desarrollo de trombosis en estos pacientes (48).

2.4 Importancia de la tromboprofilaxis

Numerosos estudios avalan el uso de tromboprofilaxis en pacientes que cursan con un episodio agudo y requieren ingreso hospitalario. La prevención de la ETEV sintomática y asintomática, como también las secuelas a largo plazo, son los objetivos de la tromboprofilaxis, pues estos eventos se relacionan con

mayor morbilidad aguda, consumo de recursos y secuelas clínicas significativas a largo plazo.

En ausencia de tromboprofilaxis, la incidencia de ETEV adquirida durante el ingreso hospitalario, confirmada por un método objetivo como es la ecografía doppler o venografía, varió entre un 10-40% según las series, en pacientes ingresados por causa médica (no quirúrgicos) y quirúrgicos. Esta cifra se elevó a casi un 40-60% durante el postoperatorio de cirugía ortopédica mayor (32).

En los pacientes de alto riesgo (con dos o más factores de riesgo de ETEV sumados a la situación aguda) ingresados sin tromboprofilaxis, el desarrollo de TVP varía entre el 5% y el 10-15%, en función de si se emplea la ecografía o la venografía como método diagnóstico, respectivamente (38,39). La EP ocurre en un 0.3-1.5% de los casos (38).

Por otro lado, la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes ingresados por causa no quirúrgica, con factores de riesgo de ETEV, comparada con placebo, demostró una reducción significativa en la incidencia de ETEV. La administración de HBPM en dosis profilácticas por un máximo de 14 días y con un seguimiento a 90 días, en relación al objetivo primario definido como la combinación de TVP sintomática, EP sintomática, TVP proximal asintomática detectada por ecografía al día 21 y muerte súbita al día 21, determinó una reducción del RR de 45% (RR 0.55; IC 95% 0.38-0.8; $P=0.0015$). Asimismo, el beneficio de la tromboprofilaxis con HBPM se mantuvo a los 90 días de seguimiento, con una incidencia de complicaciones hemorrágicas de un 0.49% en el grupo tratado, comparado con 0.16% en el grupo placebo (40).

Por otra parte, un reciente metaanálisis (42), que incluía 16 estudios con un total de 34.369 pacientes, concluyó que el tratamiento tromboprofiláctico en pacientes no quirúrgicos agudos, excluidos aquellos con infarto agudo de miocardio o con accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), reducía el riesgo de TVP (OR= 0.38; IC 95%; 0.29-0.51; $p<0.00001$), pero apenas tenía impacto sobre la EP fatal y no fatal.

2.5 Escalas de riesgo de ETEV

En general, existen dos formas que permiten estratificar el riesgo de un evento en un paciente determinado. La primera consiste en asignar a cada paciente a un grupo de riesgo específico dependiendo del diagnóstico de ingreso, mientras que la segunda asigna un riesgo individual a través de escalas de riesgo o modelos de asignación de riesgo o reglas de predicción clínica.

Existen limitaciones en la aproximación por grupos de riesgo específicos, pues no se valora la heterogeneidad entre los pacientes del grupo ni la contribución de los factores de riesgo individuales de cada paciente al riesgo total de un episodio de ETEV. Por otro lado, tampoco se tiene en cuenta el riesgo de complicaciones como el sangrado en la asignación de riesgo.

Las escalas o reglas de predicción clínica son instrumentos matemáticos diseñados para orientar al clínico en un área de incertidumbre. Son herramientas de uso clínico compuestas por un conjunto de variables de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias básicas, que estiman la probabilidad de un evento, sugieren un diagnóstico o predicen una respuesta concreta a un tratamiento. Estas reglas de predicción clínica cuantifican la contribución individual de estos factores al diagnóstico o pronóstico de un paciente (49). Si bien, las escalas de riesgo no sustituyen la experiencia y conocimientos del clínico, facilitan información estructurada sobre la capacidad predictiva de cada uno de los síntomas, signos y pruebas complementarias implicados en una situación clínica, permitiendo cuantificar de la forma más precisa posible la estimación de riesgo, el diagnóstico y el pronóstico.

En relación a la ETEV, se han diseñado varias escalas de predicción clínica cuyo objetivo es identificar pacientes de alto y bajo riesgo de un evento tromboembólico, independientemente de la causa que determinó su ingreso. Estas escalas se basan en que los factores de riesgo son acumulativos y en que la mayoría de los pacientes ingresados por causas médicas presentan más de un factor de riesgo.

Sin duda, el modelo ideal de escala debería ser aquella que integrara factores de riesgo dependientes del paciente y de la enfermedad aguda. Además, la

escala debería ser dinámica, considerando los cambios en las condiciones clínicas del paciente durante el ingreso hospitalario, y estar validada para las distintas poblaciones.

Se han propuesto modelos cada vez más simplificados que intentan valorar en forma objetiva y estandarizada el riesgo de ETEV, validados en cohortes prospectivas y retrospectivas, dentro de los cuales están:

2.5.1 Guía PRETEMED

La guía PRETEMED (50), guía sobre profilaxis de ETEV basada en la evidencia, estratifica el riesgo de los pacientes no quirúrgicos ingresados. El riesgo es valorado según la presencia de factores de riesgo constitucionales, hábitos y estilos de vida, fármacos e intervenciones, y circunstancias clínicas agudas y crónicas. No todos los factores están asociados al mismo riesgo de ETEV, por lo que se asigna distinto peso a cada factor dependiendo de su influencia sobre la ETEV. Además, la puntuación establece recomendaciones según el grupo de riesgo.

La guía PRETEMED clasifica a los pacientes en tres grupos:

1. **Riesgo bajo** (1-3 puntos): recomienda considerar el uso de medidas físicas.
2. **Riesgo moderado** (4 puntos): sugiere profilaxis con HBPM.
3. **Riesgo alto** (mayor de 4 puntos): recomienda la profilaxis con HBPM.

Esta guía ha sido desarrollada en nuestra población como una guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre la prevención de la ETEV en patología médica, fruto de la colaboración de diferentes Sociedades Científicas (Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). En la actualidad, esta guía es la de mayor uso en nuestro medio en la práctica clínica habitual y la que se emplea de manera rutinaria en el Servicio de Urgencias para determinar la necesidad de tromboprofilaxis en pacientes ingresados.

Los factores de riesgo y la valoración incluidos en esta guía se describen en la Tabla 1, en el apartado 4.2.3 de Pacientes y Métodos.

2.5.2 Escala de Padua modificada

La 9ª Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians (ACCP) (51), recomienda evaluar el riesgo de los pacientes hospitalizados con la Escala de Padua modificada por Kucher (52, 53, 54). Esta escala describe los factores de riesgo de los pacientes ingresados por patología médica y los clasifica según la asociación de factores de riesgo en dos grupos:

1. **Alto riesgo** (puntuación mayor o igual a 4): con una tasa de incidencia de ETEV de un 11% a los 90 días en la cohorte inicial de derivación de la escala; en este grupo de riesgo se recomienda realizar trombopprofilaxis farmacológica.
2. **Bajo riesgo** (puntuación menor de 4): con una tasa de incidencia ETEV de 0,3% a los 90 día; en este grupo no se recomienda la instauración de trombo profilaxis farmacológica.

A pesar de que esta escala está solo parcialmente validada de manera prospectiva, la 9ª Conferencia Consenso del ACCP (51), propone su empleo para evaluar el riesgo de los pacientes médicos hospitalizados.

Esta Escala de Predicción de Riesgo se describe en la Tabla 2 del apartado 4.4.2 de Pacientes y Métodos.

2.5.3 Modelo de estratificación de Caprini Modificado

Para determinar el riesgo de pacientes quirúrgicos, la 9ª edición del ACCP 2012 (51), recomienda una adaptación del modelo propuesto por Caprini y colaboradores (55, 56). Sin embargo, este modelo fue desarrollado con el fin de estratificar el riesgo en pacientes médicos y quirúrgicos, basado en situaciones clínicas definidas y la presencia de factores de riesgo específicos: evalúa factores de riesgo asociados a la situación clínica aguda y factores de riesgo predisponentes propios del paciente, recomendando estrategias de

3. Riesgo moderado (3-4 puntos) con un riesgo basal estimado en ausencia de tromboprofilaxis de 3%, recomendando profilaxis mecánica y/o HBPM.

4. Riesgo alto (5 o más puntos) con un riesgo basal estimado en ausencia de tromboprofilaxis de 6%, recomendando profilaxis farmacológica con HBPM con o sin profilaxis mecánica.

Este Modelo de estratificación se describe en la Tabla 3 del apartado 4.4.3 de Pacientes y Métodos.

2.5.4 Escala de riesgo hemorrágico

La complicación más frecuente, secundaria al tratamiento de la ETEV es el sangrado. Por ello, además de la valoración del riesgo de ETEV, las Guías de la ACCP (51) recomiendan la evaluación del riesgo hemorrágico antes de iniciar la tromboprofilaxis.

Se recomienda realizar la valoración del riesgo hemorrágico aplicando la escala de valoración de riesgo derivada del registro IMPROVE (60). Se trata de un registro multinacional observacional realizado en 10.866 pacientes ingresados por patología médica. En esta escala se asigna un puntaje determinado a distintos factores predictores de sangrado y se considera alto riesgo, presentar una hemorragia durante el ingreso con una puntuación igual o superior a 7.

Se trata de una escala compleja, que no está ampliamente validada. Por estas razones el panel de expertos considera que un paciente es de alto riesgo de sangrado si tiene varios factores de riesgo o uno solo de los siguientes: úlcera gastrointestinal activa (OR 4,15; 95% IC 2,21-7,77), sangrado en los 3 meses previos (OR 3,64; 95% IC 2,21-5,99) o un recuento plaquetario $<50 \times 10^9/L$ (OR 3,37; 95% IC 1,84-6,18). Esta escala se describe en la Tabla 5 en el apartado 4.4.6.1 de Pacientes y Métodos en detalle.

tromboprofilaxis según el riesgo asignado tanto para pacientes médicos como quirúrgicos.

Este modelo ha sido ampliamente validado de manera prospectiva en más de 8.000 pacientes quirúrgicos (57, 58). Ninguno de los pacientes considerados de bajo riesgo según el modelo de Caprini presentó un episodio de ETEV sintomática postoperatoria, mientras que, en aquellos de mayor riesgo, la incidencia de ETEV fue de un 6,6%. También ha sido validado en pacientes sometidos a cirugía plástica y reconstructora (59).

Se ha estratificado a los pacientes en función del riesgo en 4 categorías:

1. **Riesgo muy bajo** (0 puntos) con un riesgo de 0% de ETEV sintomática; no se recomiendan medidas farmacológicas ni métodos mecánicos específicos de tromboprofilaxis.
2. **Riesgo bajo** (1-2 puntos), con un riesgo de 0,7% de ETEV sintomática; se recomiendan métodos mecánicos, preferiblemente compresión neumática intermitente.
3. **Riesgo moderado** (3-4 puntos), con un riesgo de 1% de ETEV sintomática recomendándose métodos farmacológicos si hay bajo riesgo de sangrado y mecánicos, si hay alto riesgo de sangrado.
4. **Riesgo alto** (5 o más puntos), con un riesgo de 1,9% de ETEV sintomática; se recomienda profilaxis farmacológica más mecánica. Si se asocia a alto riesgo de sangrado se recomiendan, métodos mecánicos y una vez superado este riesgo, iniciar profilaxis farmacológica.

Las Guías de la ACCP en su 9ª edición (51) propone una modificación del Modelo de Caprini (Caprini Modificado), agrupando a los pacientes en 4 grupos de riesgo:

1. **Riesgo muy bajo** (0-1 punto), con un riesgo basal estimado en ausencia de tromboprofilaxis de <0,5%, recomendando como régimen de profilaxis ninguna medida específica, sólo deambulación precoz.
2. **Riesgo bajo** (2 puntos) con un riesgo basal estimado en ausencia de tromboprofilaxis de 1,5%, recomendando profilaxis mecánica (medias elásticas de compresión gradual, compresión neumática intermitente) y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM).

2.6 Tromboprofilaxis en Servicios de Urgencias

En el Servicio de Urgencias hay dos conceptos fundamentales que determinan su actividad. Un primer concepto es la “Urgencia” que proviene del latín *urgentia*. Según la Organización Mundial de la Salud, Urgencia es “la aparición fortuita (imprevista o inesperada) en cualquier lugar o actividad de un problema de causa diversa y gravedad variable, que genera la conciencia de una necesidad inminente de atención por parte del sujeto que lo sufre o de su familia”. Es decir, se unen conceptos subjetivos como la conciencia de una necesidad inminente de atención y conceptos objetivos de gravedad y agudeza del proceso.

El otro concepto es la “Emergencia”, que proviene del latín *emergens*. La Organización Mundial de la Salud define emergencia como “aquel caso en que la falta de asistencia conduciría a la muerte en minutos”, y la Asociación Americana la define como “aquella situación urgente que pone en peligro la vida del paciente o la función de un órgano”.

Hoy, la mayor parte de los esfuerzos van encaminados a optimizar la gestión de los Servicios de Urgencia, con el fin de mejorar el manejo de las situaciones de urgencias y emergencias. Por otro lado, cada vez se tiende más a minimizar los ingresos hospitalarios con especial énfasis en los ingresos urgentes desde los Servicios de Urgencias.

Una de las medidas adoptadas para minimizar los ingresos hospitalarios son las Unidades de Corta Estancia, que constituyen una alternativa a la hospitalización convencional, destinadas a la hospitalización de pacientes en los que se prevé una estabilización rápida con una estancia media entre 48 y 72 horas (67, 68). De este modo, es posible reducir el número de ingresos inapropiados. El concepto de corta estancia se introdujo por primera vez en la década de los setenta. Se diseñaron estas unidades especialmente para pacientes pediátricos y quirúrgicos. Posteriormente, este modelo se fue ampliando para pacientes de otras especialidades (69,70) como una alternativa segura y eficiente, sin aumento de la tasa de complicaciones, de reingreso ni de mortalidad, promoviendo, además, la reducción del riesgo de infecciones nosocomiales relacionadas con estancias prolongadas.

Es en los Servicios de Urgencias, en los que por definición se asiste al paradigma del paciente agudo. Se sabe que en el paciente agudo tanto la coagulación como la cascada fibrinolítica actúa como parte del sistema de defensa en contra de la lesión o la infección. Se ha descrito que la enfermedad aguda incrementa el riesgo de ETEV al ser una situación proinflamatoria, procoagulante y al asociarse en muchos casos, a diversos grados de inmovilidad. Un estudio realizado con pacientes críticos (71) demostró que, a pesar del uso de trombotprofilaxis con HBPM en dosis estándar, existía un fallo en la profilaxis de la ETEV en estos pacientes, especialmente en aquéllos con un Índice de masa corporal (IMC) aumentado, con historia personal o familiar de ETEV o tratados con fármacos inotrópicos o vasopresores (71). Como contrapartida, el tratamiento con estatinas se asoció con una reducción del 50% de ETEV. No está claro si esta asociación es causal o por interacción de las estatinas con la HBPM (71).

Cabe reseñar que los grandes estudios que han demostrado el impacto de la trombotprofilaxis en pacientes agudos con patología médica (39, 40, 66), han sido diseñados en pacientes con más de 4 días de ingreso en unidades de hospitalización convencional. Por otro lado, también se han desarrollado estudios de ETEV y trombotprofilaxis en pacientes ambulatorios, con enfermedad aguda y movilidad reducida. Estos estudios (72) han demostrado una incidencia de ETEV sintomática de 1,1% (IC 95%: 0,94-1,26) a las 3 semanas. Es decir, el riesgo de ETEV de estos pacientes no fue inferior al riesgo de pacientes ingresados con patología médica o quirúrgica y los factores de riesgo identificados fueron similares a los descritos en pacientes ingresados (72).

Spencer et al (73), realizaron un estudio retrospectivo en pacientes que consultaron por un episodio de ETEV desarrollado fuera del hospital. Observaron que casi el 40% de los pacientes habían estado ingresados durante los tres meses previos, la mitad de ellos por causa médica. Solo un 43% había recibido trombotprofilaxis farmacológica durante el ingreso. Es interesante destacar de este estudio, que el 50% de los pacientes con ETEV e ingreso hospitalario en los tres meses anteriores, permanecieron hospitalizados durante un período menor o igual a 4 días. A pesar de estos hallazgos, en la

actualidad no hay estudios en relación a la tromboprofilaxis en Unidades de Corta Estancia de los Servicios de Urgencias. Asimismo, tampoco hay estudios de validación de las escalas de riesgo de ETEV en estos pacientes.

2.7 Tromboprofilaxis y niveles de actividad anti-Xa de las HBPM

Las HBPM son una mezcla heterogénea de glicosaminoglicanos polisulfatados obtenidos a partir de la heparina no fraccionada por polimerización química o enzimática. Su peso molecular varía entre 3500 y 6500 Daltons con una longitud de cadenas aproximada de 15 monosacáridos (74, 75). La longitud de las cadenas determina, entre otras cosas, la capacidad de unión simultánea a la AT- III, trombina y actividad anti- Xa. El ratio de actividad anti-Xa/anti IIa de las HBPM oscila entre 2:1 y 8:1. Además, poseen menor carga negativa, menor unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales, macrófagos, plaquetas y osteoblastos. Las HBPM inducen la liberación por parte de las células endoteliales del inhibidor de la vía del factor tisular, que bloquea el complejo factor tisular- factor VIIa (rFVIIa), impidiendo la activación del factor X (74,75).

Los parámetros farmacocinéticos de las HBPM muestran una biodisponibilidad de 90-96% mediante la administración subcutánea. El volumen de distribución es de 0.05 a 0.07 l/kg, dependiendo del fragmento específico. La vida media plasmática es de 4-7 horas. La excreción es principalmente renal con una cinética de eliminación de primer orden independiente de la dosis. Esta farmacocinética favorable permite una respuesta antitrombótica predecible cuando son utilizadas por vía subcutánea.

Las HBPM se administran en dosis fijas como tromboprofilaxis y ajustadas al peso del paciente para el efecto anticoagulante terapéutico. Bajo ciertas condiciones como fallo renal, edad y pesos extremos o en mujeres embarazadas, se requiere monitorización de su actividad a través de la determinación de la actividad anti-Xa (76, 77, 78,79). El pico de actividad anti-Xa se produce entre 3-5 horas posterior a la administración subcutánea, por lo que la actividad anti-Xa se determina 4 horas posteriores a su administración

subcutánea. Si bien esta determinación es la más utilizada para la monitorización del efecto de las HBPM, no se conoce con certeza el nivel de actividad anti-Xa óptimo en relación a la tromboprofilaxis, puesto que la monitorización en situaciones de profilaxis no es habitual. Algunos autores han sugerido niveles de tromboprofilaxis entre 0,2-0,4 U/mL de actividad anti-Xa (80,81).

Sin duda alguna, la variabilidad interpaciente es mucho menor con HBPM que con heparina no fraccionada (HNF). Sin embargo, altas dosis de HBPM aumentan la actividad anti- Xa y el riesgo hemorrágico, lo que demuestra una clara asociación entre la actividad farmacológica medida como actividad anti-Xa y la aparición de efectos adversos (82).

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Justificación

La ETEV es una causa prevenible de morbilidad hospitalaria que constituye la tercera causa de mortalidad relacionada con el ingreso hospitalario (93, 94,95). Tanto la EP como la TVP proximal se desarrollan más en pacientes ingresados por causa médica que en quirúrgicos, presentando 8 veces más riesgo de desarrollar un evento de ETEV. Así, entre un 50 a un 75% de los eventos de ETEV de los pacientes hospitalizados afectan a los pacientes ingresados por causa médica (96, 97, 98, 99).

La mayoría de los casos de ETEV se han descrito en los 30 días posteriores al alta hospitalaria manteniéndose el riesgo hasta los 90-120 días después de la hospitalización (73, 100, 101). Estudios retrospectivos de pacientes con patología médica, han demostrado una incidencia de ETEV entre 1,5% a 1,9%, tras 90 y 30 días del alta hospitalaria respectivamente (102). En pacientes con ETEV confirmada se ha demostrado que casi un 40% de los casos tenían antecedente de un ingreso hospitalario los 3 meses previos por otra causa distinta a la ETEV y menos del 50% había recibido tromboprofilaxis durante el ingreso (73).

La recomendación de la 9ª Conferencia ACCP (51), en pacientes ingresados en el hospital por una enfermedad médica aguda con elevado riesgo de trombosis, es la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM, dosis bajas de HNF o fondaparinux con una evidencia grado 1B.

La tromboprofilaxis farmacológica reduce la mortalidad por ETEV en pacientes con patología médica aguda. En pacientes de alto riesgo que cursan con un evento agudo de causa médica, la heparina no fraccionada, HBPM, danaparoiide o el fondaparinux, reducen el riesgo de EP en casi tres cuartas partes de los pacientes (42, 100, 101, 102, 103,104). Los estudios más importantes que incluyen un número considerable de pacientes, avalan el uso de la tromboprofilaxis y han sido consistentes en demostrar una reducción del riesgo de ETEV en pacientes ingresados por causa médica (39, 40, 66). Estos estudios, se han desarrollado en su mayoría en pacientes ingresados por un período mínimo de 6 días (entre 6-14 días de profilaxis en la mayoría de ellos),

la mayor parte de ellos, en plantas convencionales, en situación estable y no en Servicios de Urgencias ni en Unidades de Corta Estancia.

El desarrollo de los Servicios de Urgencias y de las Unidades de Emergencias, tienden a optimizar recursos y a disminuir ingresos que pueden ser evitados, desarrollando Unidades de Corta Estancia como alternativa a los ingresos convencionales. En este grupo de pacientes, la presencia de un evento agudo sumado a los factores de riesgo de ETEV predisponentes, determina la activación de los mecanismos protrombóticos y un mayor riesgo tromboembólico. Es decir, el riesgo protrombótico es inherente a la situación aguda, sumado a factores intrínsecos y extrínsecos del paciente, pero sin duda, es la confluencia de factores genéticos, ambientales y dependientes de la situación aguda, la que determina el riesgo, que es independiente y persiste hasta que la situación aguda esté estabilizada.

El paradigma del paciente agudo, se puede definir como aquel paciente que acude al Servicio de Urgencias, presentando múltiples factores de riesgo para el desarrollo de ETEV asociados a los factores inflamatorios del propio cuadro agudo. La inflamación y la trombosis son características de una gran variedad de daños tisulares. Es así como, la lesión endotelial, la activación de mediadores de la inflamación y de citocinas, la liberación de NETs por parte de los neutrófilos activados, la activación de la coagulación por distintas vías a través de la activación de moléculas de adhesión, la activación del sistema protrombótico y proinflamatorio calicreína-cinina como mediador crítico de la coagulación y de la inflamación, determinan que estos pacientes estén en un estado protrombótico y proinflamatorio de gran envergadura (105). En estos casos el riesgo de ETEV es muy elevado independientemente de que requieran ingreso hospitalario convencional, requieran una estancia corta, o se trate de pacientes que una vez estabilizados en el Servicio de Urgencias puedan continuar siendo vistos de forma ambulatoria.

Ahora bien, las pautas de tromboprofilaxis recomendadas según las escalas de valoración de riesgo y por las guías clínicas, pueden no ser adecuadas para el paciente médico agudo ingresado en el Servicio de Urgencias, en Unidades de Corta Estancia. Es posible que en estos pacientes no se alcancen los niveles

de actividad anti-Xa definidos como adecuados en situación de tromboprofilaxis en otras poblaciones como consecuencia de la magnitud del proceso inflamatorio agudo, o que estos niveles, no sean los extrapolables según variables clínicas, a este grupo de pacientes.

Todo esto podría determinar una frecuencia de eventos tromboembólicos en esta población que ingresa en los Servicios de Urgencias, independiente del tiempo de ingreso, mayor, o al menos de magnitud similar a los grupos estudiados, siendo necesario identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo según escalas de valoración de riesgo adecuadas a esta población.

3.2 Hipótesis

Las pautas de tromboprofilaxis recomendadas según escalas de valoración de riesgo y guías clínicas, podrían no ser adecuadas en el grupo de pacientes con patología médica aguda, ingresados en una Unidad de Corta Estancia del Servicio de Urgencias, tanto por una estimación inadecuada del riesgo en estos pacientes agudos, como debido a criterios de eficacia bioquímica (niveles de actividad anti-Xa), que podrían no ser óptimos con las dosis y recomendaciones actuales, pues en estos pacientes, se suman otras variables.

3.2.1 Objetivo general

Estudiar los pacientes con patología médica aguda, con un ingreso previsto de más de 48 horas y menos de 5 días en la Unidad de Corta Estancia del Servicio de Urgencias del Hospital La Paz con indicación de tromboprofilaxis según práctica clínica habitual y escalas de valoración de riesgo, evaluando su aplicabilidad en función de variables clínicas y bioquímicas para su potencial uso en la urgencia.

3.2.2 Objetivos Específicos

1. Describir las características de los pacientes con indicación de tromboprofilaxis según práctica clínica habitual (Guía PRETEMED) que ingresan en la Unidad de Corta Estancia del Servicio de Urgencias con patología médica aguda.
2. Comparar las distintas escalas de valoración del riesgo de trombosis en estos pacientes en función de criterios de eficacia clínica según las pautas de tromboprofilaxis recomendadas por estas escalas.
3. Describir los niveles de actividad anti-Xa en función de variables clínicas, analíticas, diagnóstico de ingreso y HBPM utilizada en la tromboprofilaxis. .
4. Valorar la correlación de los niveles de anti-Xa como parámetro de eficacia bioquímica con criterios de eficacia clínica a través de la evaluación de los eventos tromboembólicos sintomáticos a tres meses del alta del Servicio de Urgencias.
5. Describir los potenciales eventos adversos secundarios a la tromboprofilaxis durante el ingreso en la Unidad de Corta Estancia del Servicio de Urgencias y en el seguimiento a tres meses.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudio

El diseño de este estudio es de tipo observacional transversal unicéntrico.

4.1.1 *Ámbito del estudio*

El estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz (HULP). El HULP es un centro hospitalario público de tercer nivel, dependiente de la Comunidad de Madrid, situado en la zona norte de Madrid. Consta de casi 200.000 metros cuadrados de estructura y está compuesto por 18 edificios que forman los cuatro hospitales principales: Hospital General, Hospital Maternal, Hospital Infantil, y Hospital de Traumatología y Rehabilitación. Este complejo hospitalario cuenta con tres Servicios de Urgencias diferenciados: de adultos, infantil y maternidad.

La Paz es un hospital de referencia del área Norte de la Comunidad de Madrid, con una población asignada de aproximadamente 500.000 personas. En el año 2013 en este Hospital se han atendido un total de 46.348 pacientes en régimen de hospitalización y 209.233 en sus tres Servicios de Urgencias. De los ingresos totales en el año 2013 (46.360 ingresos), un 12,39% ingresaron desde los Servicios de Urgencias.

El Servicio de Urgencias de Adultos, cuenta con distintas áreas de complejidad, desde el Box de Vitales como área de mayor complejidad hasta las consultas de ambulatorios como área de menor complejidad. Consta de cuatro áreas de observación para pacientes agudos (salas de observación convencional y sillones) y una Unidad de Observación sin Ingreso, que corresponde al modelo de Unidad de Corta Estancia, con 26 camas.

4.2 Población de estudio

La población fuente fueron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del HULP desde el 1/1/2013 al 31/12/2013.

4.2.1 Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Estancia en el Servicio de Urgencias de más de 48 horas y una estancia proyectada de menos de 4 días.
- Cumplir criterios de indicación de tromboprofilaxis, sugerida (puntuación 3-4) o recomendada (mayor de 4 puntos), según práctica clínica habitual del Servicio de Urgencias, siguiendo las pautas de la Guía PRETEMED, correspondiendo a los grupos de riesgo medio y alto de esta guía.
- Firma del Consentimiento Informado.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Paciente en tratamiento con dosis terapéuticas de fármacos antivitaminas K (acenocumarol, warfarina), HBPM, HNF, fondaparinux o anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).
- Trombocitopenia menor de 50.000 plaquetas/ uL en analítica al ingreso en el Servicio de Urgencias.
- Coagulopatías primarias o secundarias con alteración de los tiempos de coagulación: ratio tiempo tromboplastina parcial activada >1,5, protrombina <50% o INR >1.2.
- Antecedentes de hipersensibilidad a HBPM o a HNF.
- Aclaramiento de creatinina menor de 30ml/minuto calculada por Cockcroft- Gault al ingreso en el Servicio de Urgencias.
- Embarazo y lactancia.
- Contraindicación para el uso de dosis profilácticas de HBPM como hemorragia activa o riesgo elevado de hemorragia.
- Pacientes que, cumpliendo criterios de inclusión previos, por decisión del clínico, no se indique tromboprofilaxis.

4.2.3 Identificación de los casos con indicación de tromboprofilaxis

La decisión de iniciar la tromboprofilaxis, así como el tipo de HBPM indicada y la dosis administrada, fue del clínico a cargo según recomendaciones de la Guía PRETEMED (50) siguiendo la práctica clínica habitual.

Tabla 1. Factores de riesgo y puntuación de la Guía PRETEMED

| | Pesos ajustados* | | |
|-------------------------------|---|--|---|
| Factores de riesgo | 1 | 2 | 3 |
| Procesos precipitantes | Embarazo/puerperio ¹ Viajes en avión >6 horas | EII activa Infección aguda grave ICC clase III NYHA Neoplasia | Ictus con parálisis de miembros inferiores. EPOC con descompensación grave. Infarto agudo de miocardio. ICC clase IV NYHA. Mieloma con quimioterapia ⁴ . Traumatismos de miembros inferiores sin cirugía. |
| Procesos asociados | Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de miembros inferiores Trombosis venosa superficial previa | Síndrome nefrótico Trombofilia ² TVP previa ³ Vasculitis (Beçhet/Wegener) | |
| Fármacos | Anticonceptivos hormonales Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de la aromatasa Tamoxifeno, Raloxifeno Terapia hormonal sustitutiva | Quimioterapia | |
| Otros | Catéter venoso central Edad >60 años Obesidad (IMC>28) Tabaquismo >35cigarrillos/día | Encamamiento >4 días | |

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; NYHA: New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Esta fórmula sólo puede aplicarse si el paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2 .

¹ Peso 3 si embarazo y trombofilia; peso 4 si embarazo y TVP previa.

² Peso 2 si factor V Leiden en > 60 años, déficit de proteína S o C, déficit combinado de antitrombina, anticuerpos antifosfolípidos; peso 1 si factor VIII $> 150\%$ o factor V Leiden en < 60 años.

³ Peso 3 si TVP previa espontánea; peso 5 si TVP previa y trombofilia.

⁴ Peso 4 si mieloma en tratamiento con quimioterapia y talidomida.

Según las variables que aparecen en esta guía, se clasificaron los pacientes en tres grupos de riesgo:

- **Bajo riesgo:** 1-3 puntos. Recomendación: no utilizar trombopprofilaxis farmacológica sino considerar el uso de medidas físicas. Según la definición de la población en estudio, estos pacientes no se incluyeron en el estudio.
- **Riesgo medio:** 4 puntos. Recomendación: se sugiere profilaxis con HBPM.
- **Alto riesgo:** más de 4 puntos. Recomendación: profilaxis con HBPM.

Se incluyeron pacientes de los grupos de riesgo medio y alto, con recomendación de trombopprofilaxis.

4.2.4 Variables de eficacia bioquímica

Se obtuvo una muestra de sangre de cada paciente que cumplió los criterios de inclusión. Se determinó la actividad anti-Xa 4 horas post-administración de HBPM tras un mínimo de 2 dosis.

4.2.5 Identificación de casos de ETEV y tratamiento

Se identificaron los casos de ETEV sintomática, definida como TVP o EP o ambas durante el ingreso hospitalario y posteriormente, se realizó un seguimiento telefónico a tres meses del alta del Servicio de Urgencias.

La TVP se diagnosticó mediante ecografía doppler color de miembros inferiores en los casos de sospecha clínica. La sospecha de EP se confirmó mediante la realización de un Angio- TAC helicoidal.

4.2.6 Aprobación por comités y consentimiento

El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario La Paz. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previa inclusión en el estudio.

Los datos epidemiológicos y analíticos utilizados se obtuvieron por explotación de formularios del sistema informático HP-Doctor®. De igual forma los resultados analíticos han sido extraídos de la Estación Clínica (LabTrack®).

4.3 Variables en estudio al ingreso de los pacientes

4.3.1 Variables demográficas

- Edad (años).
- Sexo.

4.3.2 Variables Antropométricas

- Peso (Kg).
- Talla (centímetros).
- IMC (Kg/m^2). Se calculó como el cociente entre peso (Kg)/talla² (m). Se utilizó la definición del mismo de la Organización Mundial de la Salud, es decir, se define obesidad como un IMC >30 (106).

4.3.3 Antecedentes médicos

- Hipertensión Arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Insuficiencia cardíaca y situación funcional según los criterios de la New York Heart Association (107).

- Patología pulmonar crónica: Asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Infección por VIH

4.3.4 Grupos de diagnósticos

Para el análisis, se agruparon los pacientes por diagnósticos de ingreso:

1. Infección aguda (incluye sepsis de cualquier origen, infección de origen urinario, sistema nervioso central, respiratorio, abdominal, genitourinaria o piel y partes blandas). Codificación SI/NO.
2. Síndrome neurológico agudo: ictus, AIT. Codificación Si/No.
3. Insuficiencia cardíaca: descompensación de insuficiencia cardíaca. Codificación: Si/No.
4. EPOC/ Bronconeumopatía crónica: reagudización EPOC o Asma. Codificación: Si/No.
5. Cáncer: complicaciones post quimio o radioterapia (mucositis, diarrea, vómitos, mielotoxicidad), mal control del dolor, neutropenia secundaria a radio o quimioterapia. Codificación: Si/No.
6. Otros: síndrome de Ogilvie, mielodisplasia, suboclusión intestinal. Codificación: Si/No.

4.4 Factores de riesgo de ETEV

Se registraron los factores de riesgo de ETEV en todos los pacientes incluidos en el estudio, al ingreso. Se determinaron los factores de riesgo como sigue, a) *predisponentes*, es decir, intrínsecos del paciente: edad, historia previa de ETEV, cáncer, insuficiencia cardíaca o respiratoria, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, trastornos mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna, varices en miembros inferiores, sobrepeso u obesidad (definido según IMC >25 o >30 kg/m²), tabaquismo (si mantiene hábito activo al momento del ingreso en el SU), apnea obstructiva del sueño y situaciones de

trombofilia congénita o adquirida, y b) *desencadenantes* o extrínsecos: inmovilización, intervenciones quirúrgicas, enfermedad médica aguda, traumatismos, canalización de vías centrales, embarazo, puerperio, tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, tratamiento antineoplásico (hormonal, quimioterapia o radioterapia).

4.4.1 Valoración del riesgo trombótico según las Escalas de riesgo de ETEV

De acuerdo a los factores de riesgo que se detallan en las escalas de valoración a continuación, se clasificó a los pacientes según cada una de ellas en el grupo de riesgo correspondiente.

4.4.2 Escala de Padua modificada (51, 52, 53, 54)

Esta escala describe los factores de riesgo de los pacientes ingresados por patología médica y los clasifica según la asociación de factores de riesgo en dos grupos: 1. Alto riesgo con una puntuación mayor o igual a 4, en este grupo de riesgo se recomienda realizar tromboprofilaxis farmacológica. 2. Bajo riesgo con una puntuación menor de 4, sin recomendación de tromboprofilaxis (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo y puntuación de la Escala de Predicción de Riesgo de Padua Modificada

| Factor de riesgo | Puntuación |
|--|------------|
| Cáncer activo ¹ | 3 |
| ETEV previa (excluyendo trombosis venosa superficial) | 3 |
| Movilidad reducida ² | 3 |
| Trombofilia conocida ³ | 3 |
| Traumatismo reciente (≤ 1 mes) y/o cirugía | 2 |
| Edad avanzada (≥ 70 años) | 1 |
| Fallo cardíaco y/o respiratorio | 1 |
| Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico | 1 |

| | |
|---|---|
| Infección aguda y/o trastorno reumatológico | 1 |
| Obesidad (IMC≥30) | 1 |
| Tratamiento hormonal en curso | 1 |

¹ Pacientes con metástasis locales o a distancia y/o que hayan recibido quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses.

² Reposos en cama, con permiso de ir al baño, previsto (ya sea debido a las limitaciones del paciente o por orden del médico) por lo menos durante 3 días.

³ Portador de deficiencia de antitrombina, proteína C o S, factor V Leiden, mutación G20210a de protrombina, síndrome antifosfolípido.

4.4.3 Modelo de Estratificación de Caprini modificado (51, 55, 56)

Este modelo agrupa a los pacientes en 4 grupos de riesgo: 1. Muy bajo riesgo (0-1 punto) recomendando como régimen de profilaxis ninguna medida específica, sólo deambulación precoz. 2. Riesgo bajo (2 puntos), recomendando profilaxis mecánica (medias elásticas de compresión gradual, compresión neumática intermitente) y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM). 3. Riesgo moderado (3-4 puntos) recomendando profilaxis mecánica y/o HBPM y 4. Riesgo alto (5 o más puntos) recomendando profilaxis farmacológica con HBPM con o sin profilaxis mecánica (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo y puntuación del Modelo de estratificación de Caprini y grupos de riesgo según adaptación de la 9ª Edición de la Guía ACCP 2012

| 1 punto | 2 puntos | 3 puntos | 5 puntos |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--|
| 41-60 años | 61-74 años | ≥75 años | Ictus (< 1 mes) |
| Cirugía menor | Cirugía artroscópica | Historia de ETEV (TVS, TVP, EP) | Artroplastia programada de cadera o rodilla |
| IMC> 25Kg/m ² | Cirugía abierta mayor (>45 minutos) | Historia familiar de ETEV | Fractura de pierna, cadera o pelvis (<1 mes) |
| Tumefacción en miembros inferiores | Cirugía laparoscópica (>45 minutos) | Factor V Leiden | Daño espinal agudo (< 1 mes) |
| Varices | Cáncer | Gen protrombina 20210A | |
| Embarazo o puerperio (< 1 mes) | Encamamiento (>72 horas) | Anticoagulante lúpico | |

| | | | |
|--|-----------------------|--|--|
| Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes (≥ 3), parto prematuro con toxemia o neonato con retraso del crecimiento | Acceso venoso central | Anticuerpos anticardiolipina | |
| Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva | | Aumento niveles homocisteína | |
| Sepsis (<1 mes) | | Trombopenia inducida por heparina | |
| Enfermedad pulmonar grave incluida neumonía (<1 mes) | | Otras trombofilias hereditarias o adquiridas | |
| Función pulmonar disminuida | | | |
| Infarto agudo miocardio (<1mes) | | | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva (<1 mes) | | | |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Paciente inmovilizado por enfermedad médica | | | |

4.4.4 Valoración del grado de concordancia de las guías en cuanto al riesgo de ETEV

Además de las categorías de cada uno de los índices y escalas de riesgo, con el fin de homogenizar las distintas categorías de riesgo, se agruparon los casos según las distintas escalas en dos grupos:

Riesgo moderado (PRETEMED 4 puntos, Padua Modificado <4 puntos y Caprini Modificado 0-2 puntos, con 10-20% de incidencia esperada de ETEV) y riesgo alto (PRETEMED >4 puntos, Padua Modificado ≥ 4 puntos y Caprini Modificado ≥ 3 puntos con más de un 20% de incidencia esperada de ETEV).

Tabla 4. Clasificación según grupos de riesgo comparables

| | Riesgo Moderado | Riesgo Alto |
|--------------------|-----------------|-------------|
| PRETEMED | ≤ 4 | > 4 |
| Padua Modificado | < 4 | ≥ 4 |
| Caprini Modificado | 0-2 | ≥ 3 |

4.4.5 Variables de eficacia de la tromboprofilaxis

Bioquímica

Nivel de actividad anti- Xa. Las determinaciones de la actividad anti-Xa se realizaron en el Laboratorio de Hematología Analítica del Hospital Universitario La Paz. Este laboratorio dispone de la certificación ISO 9001:2008 (AENOR; mayo 2012), y todos los procedimientos de la técnica (análisis, reanálisis, calibraciones, controles internos y externos) se encuentran recogidos en sus Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Se utilizó un autoanalizador ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory®), utilizando los reactivos del laboratorio Izasa HemosIL® Liquid Anti-Xa – 0020302600 que consta de reactivo de Factor Xa bovino purificado y substrato cromogénico líquido S-2732. Se trata de un ensayo cromogénico automatizado de un solo paso basado en un substrato cromogénico sintético y en una inactivación del Factor Xa. La heparina se analiza como un complejo con la antitrombina presente en la muestra. La concentración de este complejo es dependiente de la disponibilidad de la antitrombina endógena del paciente. Una vez formado el complejo heparina- antitrombina se llevan a cabo dos reacciones: el Factor Xa es neutralizado por el complejo heparina-antitrombina y se cuantifica el Factor Xa residual con un substrato cromogénico sintético. La paranitroanilina liberada se monitoriza cinemáticamente a 405 nm y es inversamente proporcional al nivel de heparina presente en la muestra. El

coeficiente de variabilidad interlaboratorios para esta técnica es menor de un 5% (112, 113).

Se extrajo una muestra a cada paciente durante su permanencia en el Servicio de Urgencias, empleando el equipo de extracción habitual. Se utilizó un tubo de citrato BD Vacutainer de 4,5 mL de sangre extraído a cada sujeto a las 4 horas post-administración de HBPM subcutánea.

El manejo de muestras biológicas se siguió según lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

- Se definió como nivel de actividad anti-Xa al obtenido en esta muestra analizada a las 4 horas post administración de la segunda dosis de HBPM (114, 115).
- Se estableció como rango de actividad anti-Xa tromboproláctica entre 0,2 y 0,4 U/mL (116, 117).

Marcadores de inflamación. Se estimaron marcadores habituales de fase aguda de la inflamación: leucocitos, proteína C reactiva y fibrinógeno. Las determinaciones se realizaron en las primeras 48 horas del ingreso. La PCR se determinó por Inmunotubidimetría potenciada con látex (Roche Diagnostics®; Alemania; valor normal inferior a 8 mg/dl) y el fibrinógeno por ACL Advance IZASA®, España (valor normal inferior a 500mg/dL).

Clínicas

La variable primaria de eficacia clínica se definió como la aparición de un evento de ETEV (definida como TVP sintomática o EP sintomática o ambas durante el ingreso hospitalario y en el seguimiento 3 meses posteriores al alta del Servicio de Urgencias).

4.4.6 Eventos adversos y episodios hemorrágicos secundarios a la tromboprolaxis farmacológica

Se describe la incidencia de eventos adversos y episodios de sangrado que aparecieron en el curso del tratamiento con tromboprolaxis y en el seguimiento a tres meses.

- Hemorragia

Se definió como hemorragia mayor si el sangrado requirió transfusión de 2 o más concentrados de hematíes o se determinó una disminución de más de 2 g/dL de hemoglobina, o se trató de un sangrado retroperitoneal, intracraneal o fue causa de muerte. Se definió como hemorragia menor si el sangrado no cumplió con criterios de hemorragia mayor.

- Hematoma del sitio de punción

Se evaluó diariamente el sitio de punción. Se definió como hematoma clínicamente significativo si medía más de 5 cm. de diámetro.

- Lesiones cutáneas adversas por HBPM

- Necrosis cutánea.

Lesiones que aparecen normalmente a la semana de la administración subcutánea. Localizada generalmente en el punto de inoculación como una placa eritematosa, bien delimitada, que evoluciona a una lesión hemorrágica y necrótica (108). Se asocian en algunos casos a trombocitopenia.

- Reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I:

Urticaria y angioedema. Son lesiones muy poco frecuentes (109).

- Reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV: Generalmente se trata de lesiones de aparición más tardía (1-5 días). Pueden presentarse como placas eritematoedematosas (urticariformes) o eccematosas o como lesiones sugerentes de exantema fijo. Pueden diseminarse provocando un eczema generalizado o un exantema maculopapuloso. (110, 111).

- Trombocitopenia inducida por heparina.

Es un síndrome clínico-inmunopatológico. Ocurre hasta en un 2-5% de los pacientes tratados con heparinas independiente de la dosis, tipo de heparina y vía de administración. Se produce por la generación de anticuerpos frente al complejo heparina – factor 4 plaquetario, lo que induce activación e hiperagregabilidad plaquetaria. Puede asociarse a fenómenos trombóticos graves en territorio arterial y venoso. Se define como un descenso relativo $\geq 50\%$ de plaquetas, aunque el número total sea $>150 \times 10^9/l$ o un fenómeno

trombótico asociado a trombocitopenia una vez excluidas otras causas de trombocitopenia y comprobada la presencia de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 (118).

4.4.6.1 Escala de riesgo hemorrágico

Para el riesgo hemorrágico se aplica la escala de valoración de riesgo derivada del registro IMPROVE (60), que asigna un puntaje determinado a distintos factores predictores de sangrado y considera como alto riesgo de presentar una hemorragia durante el ingreso al grupo con una puntuación igual o superior a 7. Un paciente es de alto riesgo de sangrado si tiene varios factores de riesgo o uno solo de los siguientes: úlcera gastrointestinal activa, sangrado en los 3 meses previos o un recuento plaquetario $<50 \times 10^9/L$ (Tabla 5).

Tabla 5. Escala de Predicción de Riesgo de Sangrado para pacientes hospitalizados

| Factor de riesgo | Puntuación |
|---|------------|
| Fallo renal moderado (TFG=30-50mL/min) | 1 |
| Varón | 1 |
| Edad 40-84 años | 1,5 |
| Cáncer activo | 2 |
| Enfermedad reumática | 2 |
| Catéter venoso central | 2 |
| Ingreso en UCI | 2,5 |
| Fallo renal severo (TFG $<30 \text{ mL/min}$) | 2,5 |
| Fallo hepático (INR $>1,5$) | 2,5 |
| Edad ≥ 85 años | 3,5 |
| Recuento plaquetario $< 50.000/\mu\text{L}$ | 4 |
| Hemorragia en los 3 meses anteriores al ingreso | 4 |
| Úlcera gastroduodenal activa | 4,5 |

TFG: tasa de filtración glomerular; INR: índice normalizado internacional.

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 Análisis descriptivo y univariado

Las variables demográficas y antecedentes médicos cualitativos fueron codificadas como variables dicotómicas. Los datos demográficos y antropométricos cuantitativos fueron tratado como variables continuas y, en los casos necesarios, se establecieron puntos de corte para categorizarlas.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos del estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (número) y frecuencia relativa (porcentajes). Las variables cuantitativas se expresaron con la media y su desviación típica si se trató de una distribución normal, y con la mediana y el rango intercuartil si la distribución fue asimétrica.

Para el análisis univariante de las variables dicotómicas, se utilizaron tablas de contingencia y el test Chi cuadrado para contrastar independencia entre variables cualitativas. Para las variables continuas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, el test de Student o análisis de la varianza para el estudio de dos o más muestras de variables cuantitativas, en caso de una distribución normal de los datos. Se utilizaron test no paramétricos de Mann-Whitney o Kruskal Wallis en casos similares sin distribución normal. La normalidad de la muestra se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. La valoración del grado de acuerdo de las guías usadas para el cálculo del riesgo se realizó mediante el índice Kappa (índice de concordancia).

4.5.2 Análisis multivariante

Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para estimar la influencia de una o varias variables independientes en relación con eventos tromboembólicos y niveles terapéuticos de tromboprofilaxis de actividad anti-Xa, incluyéndose aquellas variables en las cuales, en el análisis univariado la p fue menor de 0,1.

Se calculó el Odds ratio como medida de riesgo y su IC 95%.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 23.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, versión 23.0. Armonk, NY.)

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de los pacientes en estudio

Se incluyó un total de 100 pacientes ingresados por patología médica aguda en una Unidad de Corta Estancia dependiente del Servicio de Urgencias Hospital Universitario La Paz que, según práctica clínica habitual, tenían indicación de tromboprofilaxis según las Guías PRETEMED.

El 61% de los pacientes correspondió a mujeres. La media de edad fue de $72,8 \pm 14,55$ años. Un 79% de los pacientes fueron ≥ 60 años y un 66% ≥ 70 años. Un 30% de los pacientes estudiados presentaron un IMC ≥ 30 kg/m². No se observó diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de IMC ≥ 30 kg/m² por sexos. Las causas de ingreso en la unidad de corta estancia más frecuentes fueron: infección aguda en un 47% y EPOC reagudizado en un 23% (Tabla 6).

Tabla 6. Características generales de los pacientes al ingreso

| Características de los pacientes (N=100) | N (%)* |
|---|-----------------------|
| Sexo (mujer) | 61(61) |
| Edad (años) media (DE) | 72,83 ($\pm 14,55$) |
| < 40 años | 3(3) |
| 40 a 60 años | 19 (19) |
| 61 a 80 años | 42(42) |
| Mayores de 80 años | 36(36) |
| Peso (kg) media (DE) | 76,46 ($\pm 14,35$) |
| IMC (kg/m ²) media (DE) | 27,67 ($\pm 5,10$) |
| Tiempo de estancia (días) media (DE) | 5,23 ($\pm 4,53$) |
| Antecedentes médicos | |
| Insuficiencia cardíaca | 7(7) |
| EPOC | 28(28) |
| Cáncer | 28(28) |
| Diabetes Mellitus | 20(20) |
| Infección VIH | 2(2) |
| Diagnóstico al ingreso | |
| Infección aguda | 47 (47) |
| Proceso relacionado con diagnóstico de Cáncer | 21 (21) |
| Insuficiencia cardíaca descompensada | 6 (6) |
| EPOC reagudizado | 23(23) |
| Otros † | 3 (3) |

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Excepto edad, peso e IMC para los que se facilita mediana y DE.

† Otros: síndrome de Ogilvie, mielodisplasia, suboclusión intestinal.

En relación a los grupos de diagnóstico al ingreso en la Unidad de Corta Estancia, (Tabla 7) se observó diferencia en la edad de los pacientes. El 83,3% de los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardíaca fueron mayores de 80 años, comparado con el 14,3% de los pacientes que ingresaron por cáncer, 34,8% de los pacientes que ingresaron por EPOC y 42,6% de los que ingresaron por infección aguda ($p=0,004$). Además, se observó diferencia por grupos de diagnóstico en relación a los marcadores de inflamación estudiados: leucocitosis significativamente mayor en los pacientes que ingresaron por infección aguda ($13.630,11 \pm 5.105,78$, $p < 0,001$) y en los niveles de PCR según el grupo diagnóstico, con niveles mayores en los pacientes oncológicos y menores en pacientes que ingresaron por insuficiencia cardíaca ($144,76 \pm 84,05$ en pacientes oncológicos versus $20,36 \pm 10,35$ en pacientes con insuficiencia cardíaca, $p < 0,001$). No se observó diferencia en los niveles de fibrinógeno entre los distintos grupos de diagnósticos de ingreso ($p = 0,534$). En la Tabla 7 se describen las características de los pacientes en relación a los grupos diagnósticos más frecuentes.

Tabla 7. Características de los pacientes según diagnósticos de ingreso en la Unidad de Corta Estancia

| | Infección aguda (N=47) n (%)* | Insuficiencia cardíaca (N=6) n (%)* | EPOC (N=23) n (%)* | Cáncer (N=21) n (%)* | Otros† (N=3) n (%)* | p |
|---------------------------------------|--|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Sexo mujeres | 32(68,1) | 2(33,3) | 10(43,5) | 14(66,7) | 3(100) | 0,088 |
| Edad (años) | 73,15± 15,15 | 86,17± 3,54 | 76,48± 10,83 | 67,48± 13,49 | 50,67 ±18,50 | 0,005 |
| Grupos de Edad | | | | | | |
| < 40 años | 2(4,3) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(33,3) | |
| 41-60 años | 8(17) | 0(0) | 2(8,7) | 8(38,1) | 1(33,3) | |
| 61-80 años | 17(36,2) | 1 (16,7) | 13(56,5) | 10(47,6) | 1(33,3) | |
| > 80 años | 20(42,6) | 5(83,3) | 8(34,8) | 3(14,3) | 0(0) | |
| IMC kg/m² | 28,29±5,02 | 27,08± 5,30 | 27,07± 4,16 | 27,47± 6,46 | 25,13 ±2,25 | 0,767 |
| Hemoglobina g/dL | 13,09±1,68 | 14,45± 2,39 | 14,13± 1,60 | 11,41± 2,18 | 13,83 ±4,01 | 0,000 |
| Hematocrito % | 39,80 ±5,05 | 43,80 ±7,12 | 43,20 ±4,97 | 34,38± 6,69 | 40,80 ±11,30 | 0,000 |
| Leucocitos Nx10³/uL | 13,44 ±0,735 | 8,07 ± 1,274 | 11,53 ±0,997 | 6,57 ± 1,092 | 10,27 ± 2,344 | 0,000 |
| Fibrinógeno mg/dL | 716,70± 268,75 | 562,33± 170,87 | 663,86± 223,59 | 696,47± 242,94 | 557,66 ±339,90 | 0,503 |
| PCR mg/L | 87,60± 59,42 | 20,36± 10,35 | 71,45± 59,63 | 144,76± 84,05 | 94,40± 95,25 | 0,000 |

* Excepto edad, peso e IMC para los que se facilita mediana y DE

†Otros: síndrome de Ogilvie, mielodisplasia, suboclusión intestinal.

5.2 Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y Escalas de predicción de Riesgo

5.2.1 Factores de riesgo predisponentes y desencadenantes de ETEV

De los factores de riesgo de ETEV predisponentes, en esta población estudiada se identificaron con mayor frecuencia la edad (80% > 60 años y 66% >70 años), antecedentes de neoplasia (28%), EPOC (28%) y obesidad (29% IMC> 30 kg/m²) (Tabla 8).

De los factores de riesgo desencadenante, se identificaron con mayor frecuencia en la población estudiada, la presencia de una infección aguda (58%), inmovilidad por más de cuatro días (33%) y tratamiento con quimioterapia (17%) (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de factores predisponentes y desencadenantes de ETEV entre los pacientes estudiados (N=100).

| FACTORES PREDISPONENTES | N=100(%)* |
|-------------------------------------|-----------|
| Edad > 60 años | 80(80) |
| Edad > 70 años | 66(66) |
| Historia de ETEV previa | 5 (5) |
| Cáncer | 28(28) |
| Diabetes Mellitus | 20(20) |
| Insuficiencia cardíaca | 7(7) |
| EPOC | 28(28) |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | 0(0) |
| Síndrome nefrótico | 0(0) |
| Trastornos Mieloproliferativos | 0(0) |
| Hemoglobinuria paroxística nocturna | 0(0) |
| Vasculitis (Behcet/ Wegener) | 0(0) |
| IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ | 29(29) |
| Tabaquismo | 2(2) |
| Varices en miembros inferiores | 0(0) |

| | |
|--|--------|
| Parálisis miembros inferiores | 2(2) |
| Trombofilia heredada o adquirida | 0(0) |
| Apnea obstructiva del sueño | 0(0) |
| FACTORES DESENCADENANTES | |
| Cirugía | 0(0) |
| Traumatismo (grave o de extremidad inferior) | 0(0) |
| Inmovilidad prolongada (más de cuatro días) | 33(33) |
| Embarazo y puerperio | 0(0) |
| Tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos | 0(0) |
| Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos | 3(3) |
| Tratamiento antineoplásico (hormonal, quimioterapia o radioterapia) | 17(17) |
| Tratamiento con antidepresivos o antipsicóticos | 13(13) |
| Infección aguda | 58(58) |
| Catéter venoso central | 6(6) |
| Viaje en avión de más de 6 horas | 1(1) |

*El porcentaje suma más de 100% porque un paciente puede estar incluido en más de un grupo

La prevalencia de cáncer fue del 28%. La localización más frecuente de la enfermedad neoplásica fue: digestivo 13 % (8% colon y recto, 3% páncreas y 2% gástrico), pulmonar 2%, neoplasia hematológica 2%, urológico 2% y mama 1% (datos no mostrados).

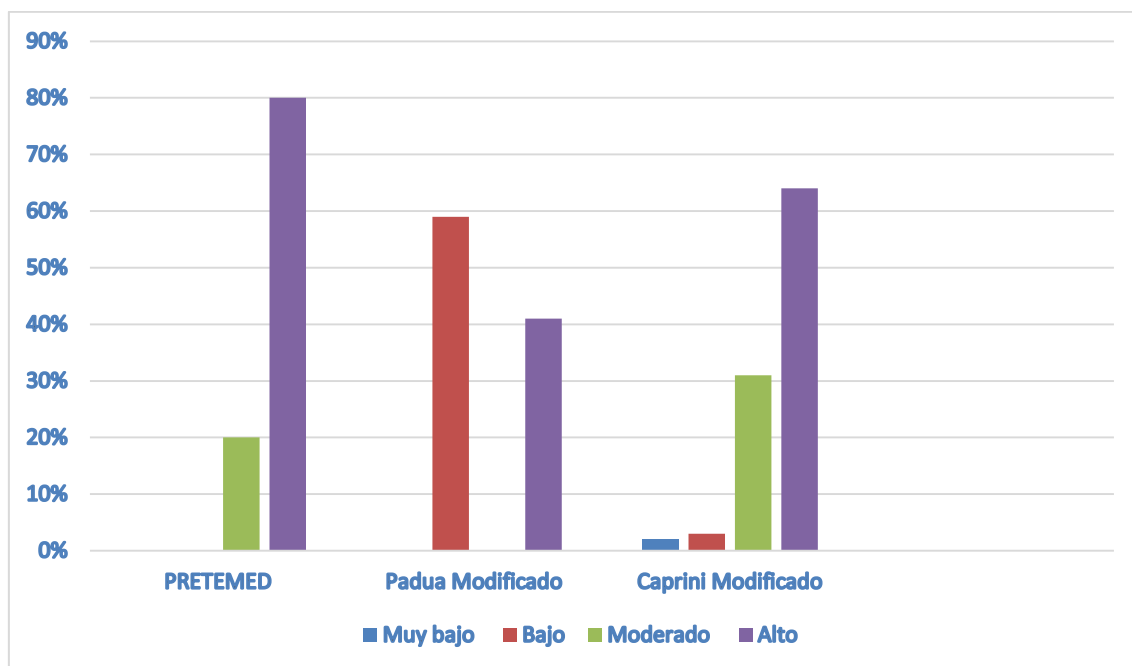
5.2.2 Escalas de predicción de Riesgo de ETEV

En la Figura 1 se presenta la distribución según grupos de riesgo de las tres Escalas de predicción de riesgo. Según la Guía PRETEMED ningún paciente fue clasificado de bajo riesgo (1-3 puntos); un 20% presentó riesgo medio (4 puntos) y un 80% alto riesgo (mayor de 4 puntos).

Según los criterios de Padua Modificado, el 59% correspondió a pacientes de bajo riesgo (menos de 4 puntos) y el 41 % de alto riesgo (igual o mayor a 4 puntos).

Según el Modelo de Estratificación de Caprini Modificado, un 2% de los pacientes correspondieron a muy bajo riesgo (0-1 punto); un 3% a riesgo bajo (2 puntos); un 31% a riesgo moderado (3-4 puntos) y un 64% a riesgo alto (mayor o igual a 5 puntos).

Figura 1. Distribución de los pacientes en los distintos grupos de riesgo según las Escalas de Predicción de Riesgo (N=100)



En relación a los factores de riesgo predisponentes (Tabla 9), según grupos de riesgo de cada una de las escalas, la prevalencia de cáncer en el grupo de alto riesgo según PRETEMED fue significativamente mayor (34.2% alto riesgo versus 4.8% en riesgo medio, $p=0.008$). Lo mismo se observó entre los grupos de riesgo según Padua modificada, en relación a la prevalencia de cáncer (18.6% bajo riesgo versus 41.5% alto riesgo, $p=0.012$) y EPOC reagudizado (37.3% bajo riesgo versus 14.6 % alto riesgo, $p=0.013$). Según Caprini Modificado, fue significativamente mayor la prevalencia de mayores de 70 años en el grupo de mayor riesgo (0% en muy bajo riesgo, 0% riesgo bajo, 67.7% riesgo moderado y 70.3% en alto riesgo, $p= 0.016$), neoplasia (0% muy bajo riesgo, 0% bajo riesgo, 3.2% riesgo moderado y 42.2% alto riesgo, $p=0.000$),

IMC mayor de 30 Kg/m² (0% muy bajo riesgo, 0% bajo riesgo, 12.9% riesgo moderado y 39.1% alto riesgo, p=0,028) (Tabla 9).

En relación a los factores de riesgo desencadenantes (Tabla 10) por grupos de riesgo según las distintas escalas, se observó diferencia estadísticamente significativa en el grupo de alto riesgo de Padua Modificado, en la inmovilidad mayor de cuatro días (11.9% bajo riesgo vs 65% alto riesgo, p<0.001). Lo mismo se observó en el grupo de alto riesgo según la Guía PRETEMED (4.8% inmovilidad en grupo de riesgo moderado versus 41% en alto riesgo, p=0.002) como también, mayor prevalencia en este grupo de pacientes de tratamiento quimioterápico (0% en riesgo medio y 21.5% en alto riesgo, p=0.020). En los grupos de riesgo según Caprini Modificado, no se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los factores desencadenantes analizados.

Tabla 9. Factores de riesgo predisponentes según Escalas de Riesgo*

| | PRETEMED | | | Padua Modificado | | | Caprini Modificado | | | | |
|--------------------------|--------------|---------------|-------|------------------|--------------|-------|--------------------|------------------|--------------|------------------|-------|
| Riesgo | Alto N(%) | Medio N(%) | p | Alto N(%) | Bajo N(%) | p | Alto N(%) | Moderado N(%) | Bajo N(%) | Muy bajo N(%) | p |
| Cáncer | 27 (34.2) | 1 (4.8) | 0.008 | 17 (41.5) | 11 (18.6) | 0.012 | 27 (42.2) | 1 (3.2) | 0 | 0 | 0.000 |
| EPOC | 20 (25.3) | 8(38.1) | 0.246 | 6 (14.6) | 22 (37.3) | 0.013 | 14 (21.9) | 14 (45.2) | 0 | 0 | 0.053 |
| >70 años | 54 (68.4) | 12 (57.1) | 0.335 | 28 (68.3) | 38 (64.4) | 0.687 | 45 (70.3) | 21 (67.7) | 0 | 0 | 0.016 |
| IMC >30Kg/m ² | 23 (29.1) | 6 (28.6) | 0.961 | 12 (29.3) | 17 (28.8) | 0.961 | 25 (39.1) | 4 (12.9) | 0 | 0 | 0.028 |

*Sólo se han incluido aquellos factores de riesgo que presentaron una $p \leq 0.05$. No se han incluido: edad >60 años, historia ETEV previa, Diabetes Mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, trastornos mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna, vasculitis, tabaquismo, varices en miembros inferiores, trombofilia hereditaria o adquirida, apnea obstructiva del sueño

Tabla 10. Factores de riesgo desencadenantes según Escalas de Riesgo*

| | PRETEMED | | | Padua Modificado | | | Caprini Modificado | | | | |
|--------------------|--------------|---------------|-------|------------------|--------------|-------|--------------------|------------------|--------------|------------------|-------|
| Riesgo | Alto N(%) | Medio N(%) | p | Alto N(%) | Bajo N(%) | p | Alto N(%) | Moderado N(%) | Bajo N(%) | Muy bajo N(%) | p |
| Inmovilidad>4 días | 32 (41) | 1 (4.8) | 0.002 | 26 (65.0) | 7 (11.9) | 0.000 | 18(28.6) | 12 (38.7) | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 0.424 |
| Quimioterapia | 17 (21.5) | 0 | 0.020 | 8 (19.5) | 9 (15.3) | 0.577 | 15 (23.4) | 2 (6.5) | 0 | 0 | 0.148 |

*Sólo se han incluido aquellos factores de riesgo que presentaron una $p \leq 0.05$. No se han incluido: cirugía, traumatismo grave o de extremidad inferior, embarazo y puerperio, tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, tratamiento con antidepresivos o antipsicóticos, infección aguda, catéter venoso central, viaje en avión más de 6 horas

A continuación, se evaluaron los distintos factores de riesgo predisponentes y desencadenantes tras homogenizar las categorías de riesgo (Tabla 11), agrupando los casos según las distintas escalas de riesgo en dos grupos comparables: se observó diferencia estadísticamente significativa según la Guía PRETEMED en la prevalencia de cáncer (4,8% en riesgo moderado y 34,2% en riesgo alto, $p=0,006$). Según la escala de Padua modificada, se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la prevalencia de cáncer (18,6% en riesgo moderado y 41,5% en riesgo alto, $p=0,023$) y en la prevalencia de EPOC en el grupo de riesgo moderado (37,3% versus 14,6% riesgo alto, $p=0,014$). Según Caprini modificada sólo hubo diferencia en la prevalencia de mayores de 60 y de 70 años (0% en riesgo moderado y 69,5% en riesgo alto, $p=0,004$). Estos resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Distribución de factores predisponentes y desencadenantes de ETEV según escalas de riesgo y grupos de riesgo comparables

| | Guía PRETEMED | | | Escala de Padua Modificada | | | Escala de Caprini Modificada | | |
|---|---------------------------|-----------------------|-------|----------------------------|-----------------------|-------|------------------------------|-----------------------|-------|
| Riesgo | Riesgo Moderado† N (%) | Riesgo Alto† N (%) | p | Riesgo Moderado† N (%) | Riesgo Alto† N (%) | p | Riesgo Moderado† N (%) | Riesgo Alto† N (%) | p |
| Factores predisponentes* | | | | | | | | | |
| Edad > 60 años | 16(76,2) | 64(81) | 0,759 | 49(83,1) | 31(75,6) | 0,448 | 0(0) | 80(84,2) | 0,000 |
| Edad > 70 años | 12(57,1) | 54(68,4) | 0,437 | 38(64,4) | 28(68,3) | 0,830 | 0(0) | 66(69,5) | 0,004 |
| Historia de ETEV previa | 0(0) | 5(6,3) | 0,581 | 3(5,1) | 2(4,9) | 1,000 | 0(0) | 5(5,3) | 1,000 |
| Cáncer | 1(4,8) | 27(34,2) | 0,006 | 11(18,6) | 17(41,5) | 0,023 | 0(0) | 28(29,5) | 0,318 |
| Diabetes Mellitus | 2(9,5) | 18(22,8) | 0,230 | 13(22) | 7(17,1) | 0,617 | 0(0) | 20(21,1) | 0,580 |
| Insuficiencia cardiaca | 0(0) | 7(8,9) | 0,340 | 3(5,1) | 4(9,8) | 0,440 | 0(0) | 7(7,4) | 1,000 |
| EPOC | 8(38,1) | 20(25,3) | 0,279 | 22(37,3) | 6(14,6) | 0,014 | 0(0) | 28(29,5) | 0,318 |
| IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ | 6(28,6) | 23(29,1) | 1,000 | 17(28,8) | 12(29,3) | 1,000 | 0(0) | 29(30,5) | 0,318 |
| Tabaquismo | 0(0) | 2(2,5) | 1,000 | 1(1,7) | 1(2,4) | 1,000 | 1(20) | 1(1,1) | 0,098 |
| Parálisis miembros inferiores | 1(4,8) | 1(1,3) | 0,378 | 0(0) | 2(4,9) | 0,166 | (0) | 2(2,1) | 1,000 |
| Factores desencadenantes* | | | | | | | | | |
| Inmovilidad prolongada (más de cuatro días) | 1(4,8) | 32(41) | 0,001 | 7(11,9) | 26(65) | 0,000 | 3(60) | 30(31,9) | 0,330 |
| Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos | 0(0) | 3(3,8) | 1,000 | 2(3,4) | 1(2,4) | 1,000 | 0(0) | 3(3,2) | 1,000 |
| Tratamiento antineoplásico (hormonal, quimioterapia o radioterapia) | 0(0) | 17(21,5) | 0,020 | 9(15,3) | 8(19,5) | 0,598 | 0(0) | 17(17,9) | 0,585 |
| Tratamiento con antidepresivos o antipsicóticos | 5(23,4) | 8(10,1) | 0,271 | 10(16) | 3(7,3) | 0,350 | 3(60) | 10(10,1) | 0,012 |
| Infección aguda | 13(61,9) | 45(57,0) | 0,805 | 35(59,3) | 23(56,1) | 0,838 | 0(0) | 42(44,2) | 0,072 |
| Catéter venoso central | 0(0) | 6(7,6) | 0,338 | 4(6,8) | 2(4,9) | 1,000 | 0(0) | 6(6,3) | 1,000 |
| Viaje en avión de más de 6 horas | 0(0) | 1(1,3) | 1,000 | 1(1,7) | 0(0) | 1,000 | 0(0) | 1(1,1) | 1,000 |

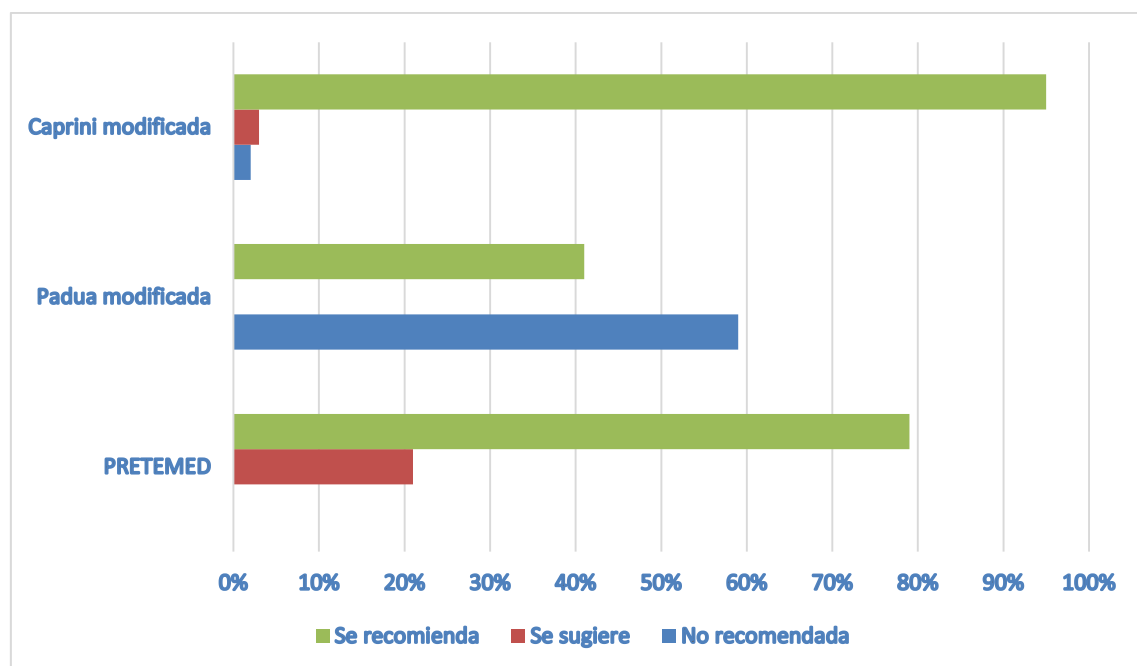
* Se han eliminado las categorías de factores de riesgo predisponentes y desencadenantes cuya frecuencia fue igual a 0(0%), esto es: Enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, trastornos mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna, vasculitis, varices en miembros inferiores, trombofilia heredada o adquirida, apnea obstructiva del sueño, cirugía, traumatismo, embarazo o puerperio, tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos.

† Los grupos de riesgo homogenizados se han agrupado en dos: Riesgo moderado (PRETEMED 4 puntos, Padua Modificado <4 puntos y Caprini Modificado 0-2 puntos, con 10-20% de incidencia esperada de ETEV) y riesgo alto (PRETEMED >4 puntos, Padua Modificado ≥ 4 puntos y Caprini Modificado ≥ 3 puntos con más de un 20% de incidencia esperada de ETEV) (Ver punto 3.4.6.4 de Materiales y Métodos)

En relación a la recomendación de tromboprofilaxis farmacológica (Figura 2), según el grupo de riesgo de las distintas escalas de valoración, se sugiere su utilización según PRETEMED en un 21%, Caprini modificado en un 3% y Padua modificado en un 0%. Se recomienda tromboprofilaxis con HBPM según PRETEMED en un 79%, según Caprini modificado en un 95% y según Padua modificado en un 41%. Caprini modificado identifica un 2% de los pacientes y Padua modificado un 59% de los pacientes a los cuales no se recomienda tromboprofilaxis farmacológica.

En la figura 2 se observa la distribución por grupos de riesgo y recomendación de tromboprofilaxis con HBPM según las escalas de valoración de riesgo descritas.

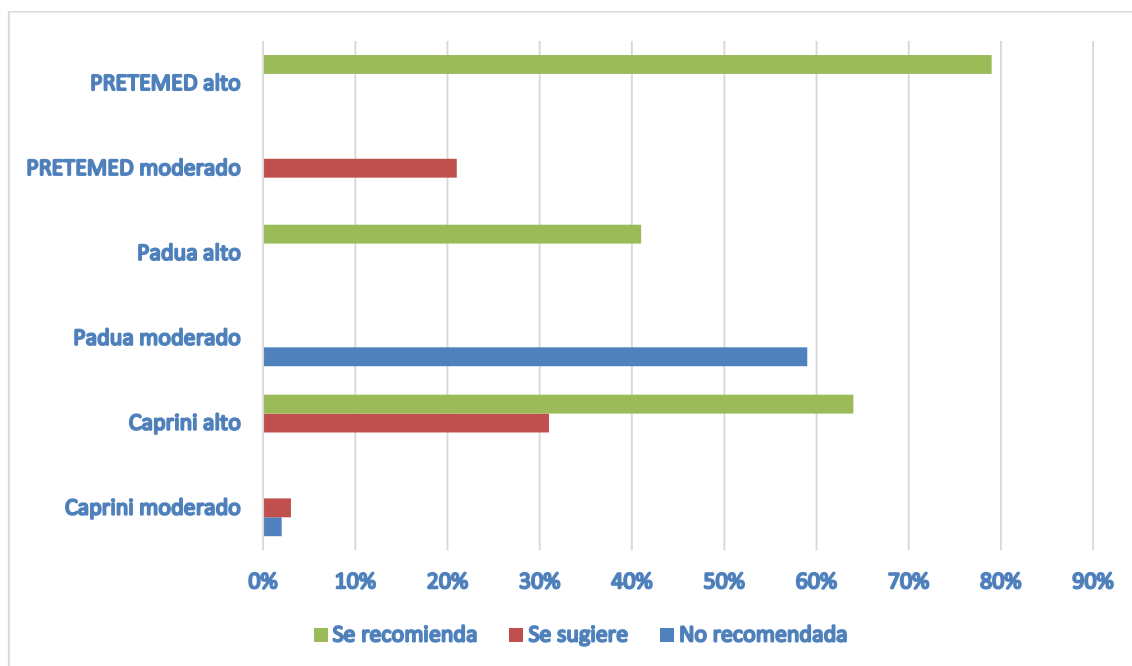
Figura 2. Recomendación de tromboprofilaxis farmacológica según grupos de riesgo de las distintas Escalas de Valoración de Riesgo (N=100).



Al homogenizar por grupos de riesgo comparables (Figura 3), se observa que, en el grupo de riesgo moderado, Caprini Modificado identifica a un 2% de los pacientes sin recomendación de tromboprofilaxis farmacológica y Padua Modificado identifica en este mismo grupo de riesgo, un 59% de los pacientes sin recomendación de tromboprofilaxis farmacológica.

La distribución por grupos de riesgo comparables según las escalas de valoración del riesgo y recomendación de tromboprofilaxis se presenta en la figura 3.

Figura 3. Recomendación de tromboprofilaxis según las Escalas de valoración de riesgo y grupos de riesgo comparables (N=100).



5.2.3 Escalas de predicción de riesgo de ETEV y parámetros de eficacia clínica.

Se observó un 5% de episodios de ETEV sintomáticos en los tres meses de seguimiento de los pacientes. Ninguno de estos episodios se produjo durante el ingreso en el Servicio de Urgencias.

En la tabla 12 se muestra la incidencia de episodios de ETEV a tres meses según grupos de riesgo de las distintas Escalas de valoración de riesgo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la incidencia de ETEV a los tres meses entre ambos grupos de riesgo según PRETEMED: 4,8% para riesgo moderado versus 5,1% para riesgo alto

($p=0,955$) ni según Escala de Padua Modificada (5,1% en grupo bajo riesgo y 4,9% en grupo alto riesgo; $p=0,963$).

Tabla 12. Episodios de ETEV sintomática a tres meses según las distintas Escalas de Valoración de Riesgo

| Escalas | | ETEV a tres meses* N=5 (%) | No ETEV a tres meses N=95 (%) | p |
|--------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------|
| PRETEMED | Riesgo moderado | 1(4,8) | 20(95,2) | 0,955 |
| | Riesgo alto | 4(5,1) | 75(94,9) | 0,955 |
| Padua Modificada | Riesgo bajo | 3(5,1) | 56(94,9) | 0,963 |
| | Riesgo alto | 2(4,9) | 39(95,1) | 0,963 |
| Caprini Modificada | Riesgo muy bajo | 0(0) | 2(100) | 0,878 |
| | Riesgo bajo | 0(0) | 3(100) | 0,743 |
| | Riesgo moderado | 1(3,2) | 30(96,8) | 0,585 |
| | Riesgo alto | 4(6,3) | 60(93,8) | 0,444 |

*Se trató de dos episodios de EP sintomática, un episodio de trombosis de catéter venoso central, un episodio de trombosis mesentérica y un episodio combinado de TVP sintomática y EP sintomática

Al valorar por grupos de riesgo homogenizados comparables, se observó una incidencia similar en los grupos de riesgo moderado/alto para la escala de Padua modificada y guía PRETEMED (4,8% PRETEMED grupo de riesgo moderado versus 5,1% PRETEMED grupo de riesgo alto, $p=0,955$; Padua modificado riesgo moderado 5,1% versus 4,9% riesgo alto, $p=0,963$). Si se observó diferencia en la comparación de grupos de riesgo homogeneizados según la escala de Caprini Modificada con un 0% de incidencia de ETEV a tres meses en el grupo de riesgo moderado y un 5,3% en el grupo de riesgo alto ($p=NA$).

La distribución de eventos de ETEV según grupos de riesgo moderado y alto en relación a las distintas escalas se observa en la Tabla 13.

Tabla 13. Episodios de ETEV a tres meses según escalas y grupos comparables de riesgo

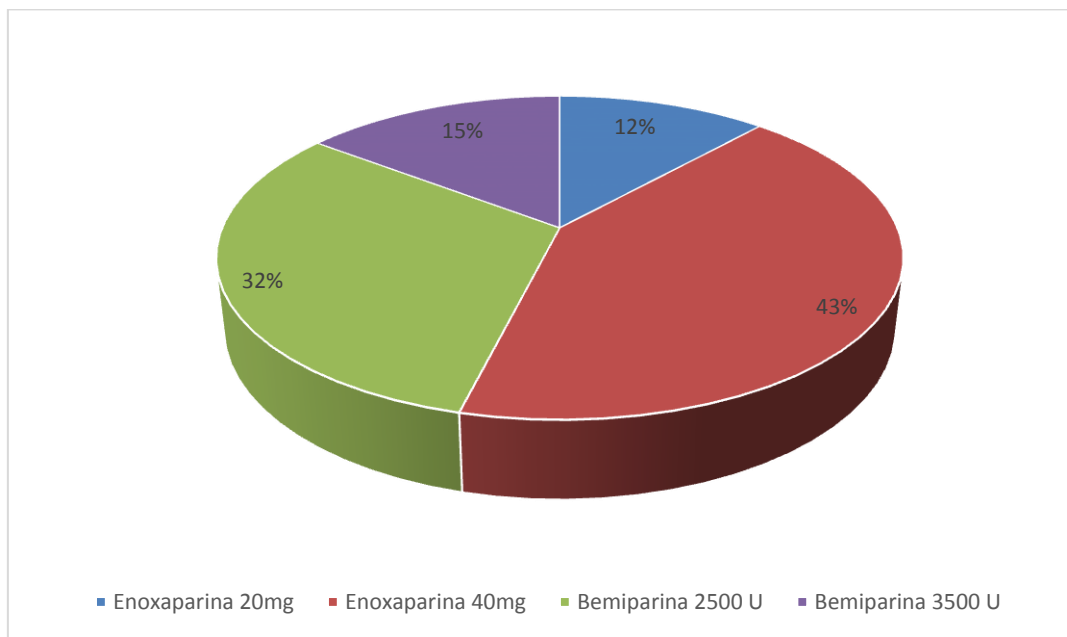
| Escalas | | ETEV a tres meses* N=5 (%) | No ETEV a tres meses N=95 (%) | p |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|
| PRETEMED | Riesgo moderado | 1(4,8) | 20(95,2) | 0,955 |
| | Riesgo alto | 4(5,1) | 75(94,9) | |
| Padua Modificada | Riesgo moderado | 3(5,1) | 56(94,9) | 0,963 |
| | Riesgo alto | 2(4,9) | 39(95,1) | |
| Caprini Modificada | Riesgo moderado | 0(0) | 5(100) | 0,599 |
| | Riesgo alto | 5(5,3) | 90(94,7) | |

5.3 Actividad anti-Xa y Heparinas de Bajo Peso Molecular

Las HBPM utilizadas según práctica clínica habitual en la tromboprofilaxis fueron enoxaparina (20mg y 40mg subcutánea cada 24 horas) en 53 pacientes y bemiparina (2500 U y 3500U subcutáneas cada 24 horas) en 47 pacientes.

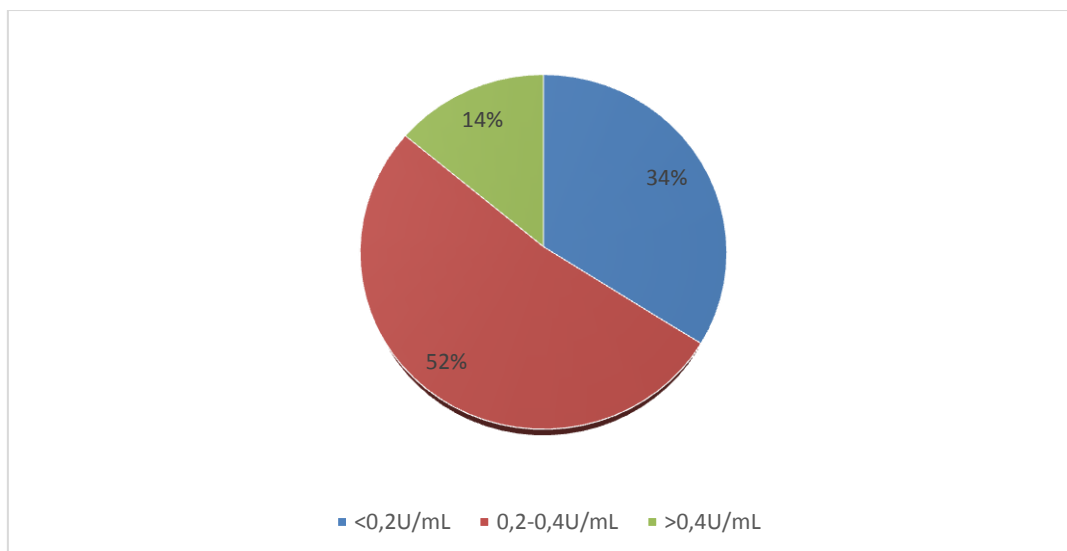
La figura 4 muestra la distribución del uso de las distintas HBPM y la dosis pauta en la cohorte estudiada.

Figura 4. Distribución de tipos de HBPM y dosis utilizada.



En la figura 5 se muestra la distribución de los niveles de actividad anti-Xa de todos los pacientes estudiados. Un 48% de los pacientes estaban fuera del rango de actividad anti-Xa tromboproláctica, con niveles mayores de 0,4U/mL o menores de 0,2U/mL.

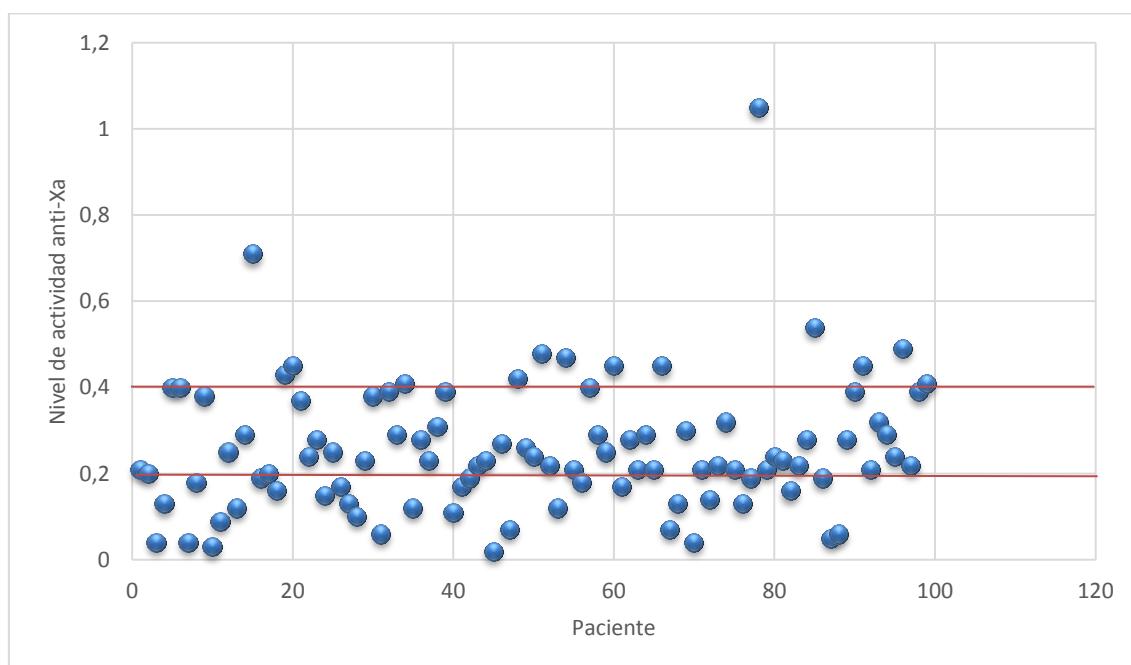
Figura 5. Distribución de los pacientes estudiados según nivel de actividad anti- Xa*



*Rangos de actividad anti-Xa: <0,2U/mL, 0,2-0,4U/mL, >0,4U/mL

En la figura 6 se muestra el gráfico de dispersión de los valores de actividad anti-Xa obtenidos en los cien pacientes estudiados.

Figura 6. Dispersión de los valores de actividad anti-Xa de los pacientes estudiados



Al comparar los grupos de pacientes que alcanzaron niveles de actividad anti-Xa dentro de rango de tromboprofilaxis con los pacientes fuera de rango, los factores que se relacionaron con mayor riesgo de niveles fuera de rango fueron: ser mujer (59% de mujeres fuera de rango de tromboprofilaxis versus 30,8% de los hombres, $p=0,008$) con un OR= 1,68 (CI 95%; 1,17-2,43) y la administración enoxaparina 20mg al día (83,3% de los pacientes fuera de rango terapéutico con enoxaparina 20mg versus 43,2% de los pacientes tratados con otras heparinas, $p=0,012$), con un OR= 1,93 (CI 95%, 1,36- 2,73).

En la tabla 14 se observan las características de los pacientes según niveles de actividad anti-Xa dentro o fuera de rango de tromboprofilaxis.

Tabla 14. Características de los pacientes según niveles de actividad anti-Xa

| | Niveles de actividad a-Xa dentro de rango de trombopprofilaxis N (%)* | Niveles de actividad a-Xa fuera de rango de trombopprofilaxis N (%)* | p |
|--------------------------------------|--|---|----------|
| Sexo (mujer) | 25(41) | 36(59) | 0,008 |
| Edad (DE) | 73,19(13,18) | 72,44(16,05) | 0,797 |
| Tabaquismo | 2(100) | 0(0) | NA |
| Peso Kg | 77,58(12,57) | 75,25(16,10) | 0,421 |
| IMC >30Kg/m ² | 15(51,7) | 14(48,3) | 0,972 |
| DM | 12(60) | 8(40) | 0,463 |
| Infección aguda | 26(44,8) | 32(55,2) | 0,108 |
| Cáncer | 18(64,3) | 10(35,7) | 0,181 |
| Insuficiencia cardiaca descompensada | 3(42,9) | 4(57,1) | 0,707 |
| EPOC reagudizado | 18(64,3) | 10(35,7) | 0,181 |
| Enoxaparina 20mg sc | 2(16,7) | 10(83,3) | 0,012 |
| Enoxaparina 40mg sc | 21(48,8) | 22(51,2) | 0,687 |
| Bemiparina 2500U sc | 19(59,4) | 13(40,6) | 0,392 |
| Bemiparina 3500U sc | 10(66,7) | 5(33,3) | 0,269 |

DE: desviación estándar; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; a-Xa: actividad anti-Xa; sc: subcutánea.

* Excepto edad y peso para los que se facilita media y DE.

Al evaluar los niveles de actividad anti-Xa alcanzados según el tipo de HBPM y la dosis utilizada se observó que el 43,4% de los pacientes tratados con enoxaparina versus el 61,7% de los tratados con bemiparina alcanzaron niveles de actividad anti-Xa dentro de rango de trombopprofilaxis (p=0,067).

De los pacientes tratados con enoxaparina, un 39,6% presentó actividad anti-Xa <0,2 U/mL y un 17% >0,4 U/mL. En el grupo tratado con bemiparina, un

27,7% mostró una actividad anti-Xa en rango inferior a 0,2 U/mL y un 10,6% en rango superior a 0,4U/mL ($p=0,185$).

En la Tabla 15 se observa la distribución de pacientes según rango de actividad anti-Xa, tipo y dosis de HBPM.

Tabla 15. Nivel de actividad anti-Xa según tipo y dosis de HBPM*

| | <0,2U/mL N (%) | 0,2-0,4U/mL N (%) | >0,4U/mL N (%) | p |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Enoxaparina 20mg | 10(83,3) | 2(16,7) | 0(0) | 0,001 |
| Enoxaparina 40mg | 13(30,2) | 21(48,8) | 9(20,9) | 0,251 |
| Bemiparina 2500U | 11(34,4) | 19(59,4) | 2(6,3) | 0,307 |
| Bemiparina 3500U | 2(13,3) | 10(66,7) | 3(20,0) | 0,149 |

*HBPM: heparina de bajo peso molecular

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de complicaciones tromboembólicas a tres meses en relación a los niveles de actividad anti-Xa. El 60% de los pacientes (3/5 pacientes) con episodios de ETEV a tres meses presentaron niveles de actividad anti-Xa en rango de trombopprofilaxis (Tabla 16).

Tabla 16. Niveles de actividad anti-Xa y episodios de ETEV a tres meses.

| | ETEV a tres meses N (%) | No ETEV a tres meses N (%) | P |
|-------------|--|---|----------|
| <0,2U/mL | 1(2,9) | 33(97,1) | 0,659 |
| 0,2-0,4U/mL | 3(5,8) | 49(94,2) | 0,777 |
| >0,4U/mL | 1(7,1) | 13(92,1) | 0,537 |

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

En relación a marcadores de inflamación, se observó tendencia a cifras mayores de leucocitos y niveles mayores de PCR y fibrinógeno en el grupo de

pacientes con niveles de actividad anti-Xa menores de 0,2U/mL. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 17).

Tabla 17. Niveles de actividad anti-Xa en relación a marcadores de inflamación

| | <0,2U/mL Media (DE) | 0,2-0,4U/mL Media (DE) | >0,4U/mL Media (DE) | P |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Leucocitos N/uL | 12.212(5.969) | 11.084(5.438) | 9.412(4.899) | 0,235 |
| Plaquetas N/uL | 250.060(84.250) | 240.800(104.192) | 255.070(96.275) | 0,683 |
| PCR mg/L | 100,2(88,5) | 92,0(60,7) | 72,4(593) | 0,599 |
| Fibrinógeno mg/dL | 745,3(291,9) | 681,8(231,7) | 559,4(146,9) | 0,093 |

DE: desviación estándar

En relación al peso y los niveles de actividad anti-Xa obtenidos en los pacientes estudiados, se observó una correlación de Pearson negativa de -0,244 (p=0,015).

A continuación, se comparan la media del peso, IMC e IMC >30Kg/m² en relación a la actividad anti-Xa (Tabla 18).

Tabla 18. Peso en relación a los niveles de actividad anti-Xa

| | <0,2U/mL Media (DE) | 0,2-0,4U/mL Media (DE) | >0,4U/mL Media (DE) | p |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Peso (Kg) | 78,53(17,45) | 77,58(12,57) | 67,29(8,26) | 0,015 |

5.4 Eventos adversos y episodios hemorrágicos secundarios a la tromboprofilaxis farmacológica

No se observó ningún evento adverso como: hematoma en sitio de punción, lesiones cutáneas, necrosis cutánea, reacciones de hipersensibilidad o

trombocitopenia inducida por heparina ni durante el tratamiento trombotoproláctico ni durante el seguimiento.

Un paciente presentó una complicación hemorrágica al final del seguimiento. Se trató de un hematoma post-quirúrgico a los 86 días de seguimiento.

5.4.1 Evaluación del riesgo hemorrágico

Según el registro IMPROVE, el 1% de los pacientes correspondió a pacientes de alto riesgo (puntuación total 8,5 puntos), determinado principalmente por la presencia de trombocitopenia de 22.000 plaquetas /uL al ingreso.

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes ingresados en Unidades de Corta Estancia con patología médica aguda e indicación de tromboprofilaxis según la Guía PRETEMED, presentaron una frecuencia de eventos tromboembólico venosos en el seguimiento a tres meses, similar a la descrita en la literatura (39,40,66) en pacientes con enfermedad médica aguda ingresados en unidades convencionales con estancias de más de seis días. Esto es importante, pues no hay estudios previos que definan el riesgo de un evento tromboembólico ni la aplicabilidad de las escalas de valoración de riesgo en este grupo de pacientes. Por lo tanto, no observamos diferencia en el riesgo de ETEV entre los pacientes ingresados en unidades convencionales con nuestra población estudiada, por lo que sería recomendable identificar y tratar aquellos pacientes con riesgo moderado/alto de presentar un evento tromboembólico ingresados en una unidad de corta estancia.

De las Escalas de estratificación de Riesgo de ETEV, la Guía PRETEMED, identifica en la población estudiada, a pacientes de moderado y alto riesgo con indicación de tromboprofilaxis. La Escala de Padua Modificada, escala recomendada en pacientes con patología médica por la 9ª Conferencia del ACCP, identifica más de la mitad de los pacientes como de bajo riesgo, es decir, sin indicación de tromboprofilaxis. En este grupo de bajo riesgo según Padua Modificada, observamos una incidencia similar de eventos de ETEV a tres meses al compararlo con el grupo de alto riesgo. En este sentido, Padua Modificado subestima el riesgo en este grupo de pacientes, siendo menos precisa que la Guía PRETEMED en la valoración del riesgo según criterios clínicos.

Es también significativo que casi la mitad de nuestros pacientes no estuvieran dentro de rango de actividad anti-Xa definido como tromboprofilaxis. La situación aguda del paciente que ingresa en urgencias, nos hacía plantearnos que las pautas de tromboprofilaxis sugeridas para pacientes ingresados en una planta convencional, podrían no ser válidas para los pacientes definidos en nuestro estudio, en términos de eficacia clínica, es decir, eventos tromboembólicos a tres meses post alta del Servicio de Urgencias. Sin embargo, en nuestra población estudiada, no observamos correlación entre los niveles de actividad anti-Xa recomendados como tromboprofilaxis y criterios de

eficacia clínica. Esto también fue descrito en el análisis de un subgrupo del estudio MEDENOX (137). Se observó que los niveles de actividad anti-Xa y anti-IIa no difirieron en pacientes con y sin ETEV a tres meses de seguimiento.

La tromboprofilaxis sistemática en la enfermedad tromboembólica venosa ha demostrado ser eficaz y presentar una relación coste-beneficio favorable, debido a la alta prevalencia de esta entidad, a la dificultad del diagnóstico, dado que con gran frecuencia se presenta en forma silente, y a la alta morbimortalidad que determina asociado a unos costes sanitarios elevados en enfermos de alto riesgo. Sin duda, es más segura que detectar y tratar los casos establecidos de ETEV.

El clínico que evalúa el riesgo individual del paciente al momento del ingreso hospitalario, debe considerar la enfermedad aguda que causa el ingreso, el nivel de movilidad del paciente y los factores predisponentes y desencadenantes de ETEV.

Se ha descrito una asociación con un riesgo mayor de ETEV en los pacientes que ingresan por insuficiencia cardíaca congestiva, patología cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, neoplasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades reumatológicas, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones respiratorias (64).

En el análisis realizado por Alikhan et al (65), se identificaron como factores de riesgo independientes de ETEV: la edad mayor de 75 años (OR 1.03; CI 95%:1.00-1.06), enfermedad oncológica (OR 1.62; IC 95%: 0.93-2.75), antecedentes de ETEV (OR 2.06; IC 95%: 1.10-3.69), infección aguda (OR 1.74; IC 95%: 1.12-2.75). También se observó un riesgo mayor de ETEV en pacientes con trauma, insuficiencia cardíaca, enfermedad respiratoria grave, sepsis, ictus con paresia de miembros inferiores, inmovilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, portadores de un catéter venoso central y trombosis venosa superficial (65).

En el metanálisis de Dentali et al (41), se observó que el uso de tromboprofilaxis con heparina redujo significativamente el riesgo relativo de embolia pulmonar (RR 0.43; IC 95%: 0,26-0,71) y de muerte por embolia

pulmonar (RR 0.38; IC 95%: 0.21-0.69). No se observó reducción significativa del riesgo de TVP (0.47; 95% IC 0.22-1). Tampoco se observó efecto en la mortalidad general ni en la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores (RR 1.32; IC 95%: 0.73-2.37).

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos que han demostrado el impacto de la trombopprofilaxis en pacientes ingresados con patología médica. Estos son: el estudio MEDENOX (The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin) (39), el estudio PREVENT (The Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial) (40) y el estudio ARTEMIS (The Arixtra for Thromboembolism Prevention in Medical Indications Study) (66). En los tres estudios se han utilizado criterios de inclusión y exclusión similares. Los pacientes debían tener al menos una de las siguientes patologías al ingreso: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria sin requerimientos de ventilación asistida, infección sin datos de shock séptico, enfermedad reumatológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal. Exceptuando los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o fallo respiratorio, el resto de pacientes debían haber presentado al menos un factor de riesgo adicional: mayor de 75 años, cáncer, ETEV previa, obesidad, varices y/o insuficiencia venosa crónica, terapia de reemplazo hormonal, historia de insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia respiratoria crónica o enfermedad mieloproliferativa. A diferencia de lo anterior, el estudio ARTEMIS, no exigía factores de riesgo adicionales para los pacientes con infección aguda o enfermedad digestiva o reumatológica.

El estudio MEDENOX fue desarrollado con dos grandes objetivos: determinar la incidencia de ETEV en esta población y la eficacia de dos regímenes diferentes de trombopprofilaxis con enoxaparina en pacientes mayores de 40 años hospitalizados al menos durante 6 días. Se compararon dosis de 20mg y 40 mg subcutáneos cada 24 horas de enoxaparina con placebo en 1.102 pacientes. Este estudio demostró que el grupo de pacientes que recibieron 40mg de enoxaparina presentaron una menor incidencia de eventos tromboembólicos comparado con el grupo placebo (5.5% en el grupo tratado

versus 14.9% en el grupo placebo, $p<0.04$). No hubo diferencias en la mortalidad a 10 días o en las complicaciones hemorrágicas.

Similar resultado mostró el estudio PREVENT al comparar dalteparina 5000 U/día por 14 días con placebo. El grupo de pacientes que recibieron dalteparina, presentaron menor incidencia de eventos tromboembólicos (TVP sintomática, EP y TVP asintomática) al día 21, comparado con el grupo placebo (2.8% grupo tratado versus 5% en el grupo placebo; $p\leq 0.002$). El estudio ARTEMIS incluyó pacientes mayores de 60 años que presumiblemente permanecerían encamados por al menos 4 días. Se comparó fondaparinux 2,5mg/día durante 6-14 días con placebo. Se observó una reducción en la incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos o asintomáticos (5,6% en el grupo tratado versus 10,5% en el grupo placebo, reducción del riesgo relativo de 47%; $p\leq 0.03$).

Todos estos estudios se realizaron en pacientes con patología médica, con un ingreso de al menos 6 días (rango de 14 a 86 a días). No se utilizaron escalas de riesgo para estratificar a los pacientes, pero se incluyeron factores de riesgo similares: >75 años, cáncer, ETEV previa, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal (anti andrógenos o estrógenos), insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica.

En la tabla a continuación se resumen los hallazgos de los tres estudios (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados de los principales estudios de tromboprofilaxis en pacientes médicos ingresados.

| | MEDENOX N=738 | PREVENT N=3681 | ARTEMIS N=849 |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Objetivo | TVP (flebografía) o EP clínica | TVP (ecografía) o EP clínica | TVP (flebografía) o EP clínica |
| Fármaco | Enoxaparina 20mg o 40mg/día sc | Dalteparina 5000UI/día sc | Fondaparinux 2,5mg/día sc |
| Incidencia ETEV grupo placebo | 14,9% | 5,0% | 10,5% |
| Incidencia de ETEV con profilaxis | 5,5% | 2,6% | 5,6% |
| RRR | 63% (p=0,0002) | 48% (P=0,002) | 47% (P=0,0039) |

RRR: Reducción del Riesgo Relativo; sc: subcutánea

En nuestro estudio observamos una frecuencia de un 5% de ETEV a 3 meses, similar a lo descrito en los estudios MEDENOX y ARTEMIS en el grupo experimental. Este hallazgo está de acuerdo con nuestra hipótesis propuesta, según la cual, el riesgo trombótico en los pacientes ingresados en una Unidad de Corta Estancia, independiente del tiempo de inmovilidad o de duración del ingreso, se comporta de manera similar a los pacientes ingresados en una planta de Medicina Interna por más tiempo. Por lo tanto, las escalas de valoración de riesgo, especialmente la Guía PRETEMED, sería útil en la identificación de los pacientes de mayor riesgo en Unidades de Corta Estancia.

Según la práctica clínica habitual, la Guía PRETEMED (50) es la escala de valoración de riesgo de ETEV más utilizada en nuestro medio. Asigna el riesgo según el peso de distintos procesos precipitantes, asociados, fármacos y otros factores, determinando las pautas a seguir según el grupo de riesgo asignado en cada caso.

Existen pocos estudios que valoren la concordancia entre las distintas escalas y que comparen el riesgo asignado según las mismas en pacientes con patología médica. Aún más, los escasos estudios de concordancia publicados no muestran resultados consistentes (61, 62). Así, Gallardo-Jimenes et al (61), compararon el riesgo asignado por las guías PRETEMED y las Guías

Americanas. En un corte transversal de 128 pacientes médicos se calculó el riesgo de ETEV por PRETEMED y por Padua Modificado y se calculó la adecuación de la implementación de las recomendaciones de las guías. Según PRETEMED un 34,4% fueron de bajo riesgo, un 6,3% de riesgo moderado y un 59,4% de alto riesgo, con una adecuación de la profilaxis de un 72,7% (IC 95% 64,4-79,9). Un 18,8% de los pacientes fueron infra tratados y el 8,6% tratado fuera de recomendación. De acuerdo con las recomendaciones de la 9ª Conferencia ACCP 2012 (51), un 50% de los pacientes correspondieron a bajo riesgo y un 50% a alto riesgo, con una adecuación de la tromboprofilaxis de un 74,2%; 10,9% de los pacientes fueron infratratados y 14,8% tratados fuera de recomendación según Padua Modificado. Es decir, según este estudio, la concordancia entre ambas escalas de valoración de riesgo fue de 0.68 (IC 95% 0.56- 0.81). Por otro lado, los autores concluyen que la guía PRETEMED podría sobreestimar el riesgo en comparación con la escala de Padua modificada, teniendo en cuenta que incluye un mayor número de factores de riesgo.

Un estudio multicéntrico observacional (62) evaluó la concordancia entre las escalas utilizadas en los Servicios de Urgencias Hospitalarios para la valoración del riesgo de ETEV en pacientes que ingresan por patología médica según la clasificación de alto y bajo riesgo con un seguimiento a tres meses. La escala ACCP, 9ª edición (51) clasificó como alto riesgo al 63,4% de los pacientes comparado con el 44,1% de moderado-alto riesgo al ingreso según PRETEMED. Se observó un índice de Kappa de 0,392 entre PRETEMED y ACCP 9ª edición. El porcentaje de discordancia fue superior al 30%. La incidencia de ETEV en los clasificados de bajo riesgo según PRETEMED y ACCP 9ª edición fue de 1,7% y 2,5% respectivamente. La mitad de los pacientes que presentaron un episodio de ETEV a los tres meses no recibieron tromboprofilaxis y la escala que clasificó a un mayor número como de alto riesgo fue la ACCP 9ª edición (62,5% vs 12,5% de PRETEMED).

El objetivo de estos estudios es el análisis del grado de adecuación de la indicación de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y el grado de acuerdo entre estas dos escalas. No se comparan las escalas en relación a criterios de eficacia clínica. Teniendo en cuenta estos aspectos, nuestros

hallazgos difieren de lo descrito por estos autores. Observamos en nuestro estudio, que Padua Modificado subestima el porcentaje de pacientes con recomendación o indicación de tromboprofilaxis, identificando como de bajo riesgo a un grupo de pacientes con una frecuencia de ETEV a tres meses similar a la del grupo de alto riesgo.

No hay estudios que comparen estas escalas en pacientes ingresados en Unidades de corta estancia dependientes del Servicio de Urgencias, con un ingreso menor de 5 días. Sin embargo, se utiliza la Guía PRETEMED como práctica clínica habitual para estimar el riesgo de ETEV de los pacientes que ingresan en plantas de hospitalización convencionales y en Unidades de Corta Estancia.

En nuestro estudio observamos que todos los grupos de riesgo de las distintas escalas, excepto para los grupos de muy bajo riesgo y bajo riesgo según Caprini Modificado, presentaron entre un 3,2% y un 6,3% de episodios de ETEV sintomática a tres meses. Sólo Caprini Modificado indentificó a un grupo de pacientes sin episodios de ETEV sintomática a tres meses como de bajo riesgo.

La mayor parte de los pacientes estudiados con indicación de tromboprofilaxis, correspondió a mujeres (61%). Un 66 % de la población estudiada correspondió a pacientes mayores de 70 años, con una media de edad de $72,83 \pm 14,55$ años. Esto es coincidente con el comportamiento epidemiológico de la esperanza de vida y la brecha de género. La diferencia en años de esperanza de vida al nacimiento en favor de la mujer en España, alcanza a 5,5 años en 2014, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE; www.ine.es). Por otro lado, según la encuesta de morbilidad hospitalaria año 2014 del INE, el 52,9% del total de altas hospitalarias correspondió a mujeres.

La edad como factor de riesgo predisponente es valorada con mayor peso en el Modelo de Estratificación de Caprini Modificado según tramos de edad, asignando un peso de 2 a los pacientes mayores de 70 años y un peso de 3 a mayores de 75 años. Esto no es un hallazgo aislado en términos de riesgo de ETEV, sino que es concordante con estudios previos. Naess et al (122) describieron en un estudio poblacional de 94.194 pacientes mayores de 20 años en Noruega, que las personas mayores de 70 años tenían una incidencia

más de tres veces superior a la encontrada entre los 45 y 69 años. Estos autores describieron una relación exponencial de la incidencia de ETEV con la edad.

Es significativo también que el 29% de los pacientes estudiados fueran obesos. Este hallazgo es importante en términos de ETEV. Se ha planteado que la obesidad aumentaría la estasis venosa, disminuye la actividad fibrinolítica y se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular (123). Una de las primeras publicaciones de esta asociación fue el estudio de Framingham (124), que describió como único factor de riesgo independiente de EP, el peso, específicamente en el subgrupo de mujeres. Posteriormente estos hallazgos fueron confirmados por el *Nurses' Health Study* (125), que asignó un RR de 2,9 (IC 95%: 1,5-5,4) para EP en mujeres obesas. En hombres también se ha estudiado esta relación. Un estudio relacionó la circunferencia abdominal con la probabilidad de un evento ETEV. Los hombres que se encontraban en el decil mayor de circunferencia abdominal presentaron un RR de 3,92 (IC 95%: 2,1-7,29, $p<0,001$) de un evento de ETEV (126). Posteriormente, otros estudios han demostrado la asociación de un IMC alto con mayor riesgo de un evento tromboembólico (127).

De los factores de riesgo predisponentes más frecuentemente presentes en los pacientes, además de la edad y la obesidad, se observó la enfermedad neoplásica (28%) y EPOC descompensado (28%). De estos factores, las tres escalas de valoración de riesgo estudiadas asignan mayor peso a la presencia de enfermedad neoplásica (PRETEMED 2- 3 o 4 en los casos de cáncer, mieloma con quimioterapia o mieloma en tratamiento con talidomida; Padua Modificado 3 y Caprini Modificado 2).

Los factores de riesgo desencadenantes más frecuentes fueron: inmovilidad 33%, infección aguda 58% y tratamiento antineoplásico 17%. Las escalas de valoración de riesgo asignan un mayor peso a la inmovilidad (PRETEMED 2, Padua Modificado 3 y Caprini Modificado 2). El grupo de alto riesgo según Padua Modificado presentó un 65% de inmovilidad de más de 4 días (versus 11,9% en el grupo de bajo riesgo, $p<0,001$), comparado con un 32% en el

grupo de alto riesgo según la Guía PRETEMED ($p=0,002$). Caprini modificado no identifica diferencias en los grupos.

Padua Modificado da mayor peso a factores predisponentes como la presencia de cáncer activo, ETEV previa, movilidad reducida y trombofilia conocida. Caprini modificado hace más énfasis en factores precipitantes como ictus, daño espinal agudo, artroplastia o fracturas de miembros inferiores y la guía PRETEMED asigna mayor peso a factores precipitantes como ictus, EPOC descompensado, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, mieloma múltiple con quimioterapia y traumatismos de miembros inferiores.

Al valorar por grupos de riesgo homogenizados comparables, sigue siendo significativa la diferencia en la frecuencia de cáncer entre los grupos de riesgo moderado y alto según Padua Modificado (18,6% versus 41,5%, $p=0.023$) y la misma situación para los grupos de riesgo según la Guía PRETEMED (4,8% versus 34,2%, $p=0,006$). Según Caprini Modificado, se observa diferencia significativa en la prevalencia de pacientes de mayor edad (0% de mayores de 70 años en el grupo de riesgo moderado versus 69,5% de mayores de 70 años en el grupo de riesgo alto, $p=0,004$).

Uno de nuestros hallazgos más significativos es que la escala Padua Modificada, propuesta por la 9ª Conferencia de ACCP para evaluar el riesgo de ETEV en pacientes con patología médica, identificara a un 59% de los pacientes como bajo riesgo, es decir, sin indicación de tromboprofilaxis. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes de riesgo bajo según Padua, la incidencia de eventos tromboembólicos fue similar a la observada en pacientes de riesgo alto (5,1% en bajo riesgo versus 4,9% en alto riesgo, $p=1,000$). Estos datos sugieren que la Escala de Padua Modificada no representa una herramienta adecuada para estratificar el riesgo de ETEV en nuestra población estudiada.

En el caso de la escala Modificada de Caprini, no recomienda tromboprofilaxis farmacológica en el grupo de muy bajo y bajo riesgo. En nuestro estudio, esta escala identifica un 2% de muy bajo riesgo y 3% de riesgo bajo, sin eventos de ETEV en ambos grupos.

Es posible que la escala Modificada de Padua, al valorar el mayor riesgo de factores predisponentes por sobre factores desencadenantes, subestime el riesgo de pacientes con un evento agudo, en los cuales, el riesgo es más bien el resultado de la suma de factores predisponentes, desencadenantes y condiciones precipitantes que determinen un mayor riesgo trombótico.

Al homogeneizar el riesgo de los distintos grupos según las escalas de valoración estudiadas e incidencia esperada de eventos de ETEV, se observó que sólo el Modelo de Caprini Modificado identificó al grupo de riesgo más bajo sin eventos de ETEV a tres meses.

Por otro lado, se observó una baja concordancia entre escalas al agrupar a los pacientes por riesgo según las distintas escalas (índice de Kappa menor 0,20). Esto refuerza que el riesgo asignado por cada una de las escalas es distinto y determina, por lo tanto, actitudes distintas.

Hay numerosos estudios que han intentado estimar la adecuación de la indicación de tromboprofilaxis desde los servicios de urgencia en pacientes con patología médica aguda que ingresan en servicios médicos. Sin embargo, no hay estudios disponibles que hayan evaluado esta medida en términos de eficacia clínica (disminuir los episodios de ETEV a tres meses) y eficacia bioquímica (niveles de actividad anti-Xa en rango sugerido como óptimo para tromboprofilaxis.). De hecho, actualmente no hay guías ni recomendaciones para la monitorización de los niveles de actividad anti-Xa en relación a dosis de tromboprofilaxis. Aún más, el rango de actividad anti-Xa tromboproláctica no está bien definido. A pesar de esto, el nivel de actividad anti-Xa es la medida más universalmente utilizada para determinar la acción de las HBPM.

La relación entre actividad anti-Xa y el efecto clínico se ha estudiado en varios ensayos clínicos (82, 83, 84, 85). En el estudio de Koller et al. (84), se compararon 2 dosis de dalteparina (2500 U y 7500U) con HNF (5000 U dos veces al día) en 289 pacientes. Se observaron más complicaciones hemorrágicas con dalteparina 7500 U al día, relacionado con una actividad anti-Xa mayor a las 4 horas post- administración en pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas comparado con los pacientes que no presentaron algún tipo de sangrado (0,48U/mL versus 0,11 U/mL de actividad anti-Xa;

$p < 0.01$). Levine et al. (82), compararon dos dosis de trombopprofilaxis con HBPM postoperatoria: enoxaparina 40mg y 60mg /día subcutáneo en 163 pacientes sometidos a reemplazo total de cadera. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes con picos mayores de actividad anti-Xa obtenidos 12 horas después de la administración subcutánea (24.5% hematoma de la herida con pico anti-Xa $> 0,2 \text{ U/mL}$ versus 5,3%, con pico de actividad anti-Xa $\leq 0,2 \text{ U/mL}$, $p = 0,002$). La aparición de complicaciones tromboticas postoperatorias fue menor en los pacientes con mayor actividad anti-Xa (6,3% con actividad anti-Xa $> 0,1 \text{ U/mL}$ versus 14,6% con actividad anti-Xa $\leq 0,1 \text{ U/mL}$, $p = 0,003$).

Sin embargo, otros estudios clínicos (86, 87, 88, 90, 91, 92) no corroboraron estos hallazgos y el riesgo de trombosis y/o hemorragia, en estos estudios clínicos, no se relacionó con los niveles de actividad anti- Xa (89), sino con los factores de riesgo tradicionales de sangrado y trombosis. Probablemente esto se debió en parte, a los múltiples mecanismos del efecto anticoagulante y antitrombótico de las HBPM (inactivación de los factores IIa, Va y VIIIa y al factor von Willebrand), y a la interacción con células endoteliales y plaquetas, entre otros. Por lo tanto, la monitorización exclusiva de la actividad anti-Xa parece ser insuficiente para cuantificar el efecto clínico de la HBPM. Más aún, en relación a la trombopprofilaxis, no hay acuerdo en el rango de actividad anti-Xa óptimo.

La monitorización de niveles de actividad anti-Xa y su posterior ajuste de dosis, está recomendada en pacientes de alto riesgo como politraumatizados y grandes quemados, en los que se ha visto niveles subterapéuticos con las dosis actuales de trombopprofilaxis recomendadas (128, 129, 130).

En nuestro estudio, un 48% de los pacientes estaban fuera de rango de actividad anti-Xa definido como trombopprofilaxis. La mayor parte de estos pacientes en niveles $< 0,2 \text{ U/mL}$ (70% del total de pacientes fuera de rango). Se debe tener en cuenta que en nuestro estudio todos los pacientes tenían un aclaramiento de creatinina mayor de 30mL/minuto. Por otro lado, 3 de 5 pacientes que presentaron un evento de ETEV a tres meses, estaban dentro de rango terapéutico (lo que correspondió a un 60% de los pacientes con un episodio de ETEV a tres meses). Estos datos sugieren que las dosis

propuestas de HBPM para trombopprofilaxis, no son las óptimas para alcanzar los niveles de actividad anti-Xa definidos hasta ahora como trombopprofilaxis adecuada, al menos en los pacientes de Urgencias.

Un mayor número de pacientes tratados con Bemiparina, alcanzaron niveles de actividad anti-Xa en rango terapéutico (61,7% de los tratados con bemiparina, $p=0,06$). La bemiparina es una HBPM de segunda generación, de menor peso molecular (3600 Daltons), con una relación de actividad anti-Xa/anti-IIa de 8:1 a diferencia de la enoxaparina cuya actividad anti-Xa/anti-IIa es de 3.3 a 5.3:1. (131, 133). Hay estudios que sugieren que una mayor actividad anti-Xa y un ratio anti-Xa/anti-IIa mayor determinan mayor efectividad y mayor seguridad (139). Antonijoo et al (138) describieron en un estudio en voluntarios sanos, que la bemiparina presentaba una actividad anti-Xa mayor y una relación anti-Xa/anti-IIa mayor que enoxaparina. Si bien es cierto que, en nuestra serie, los pacientes tratados con bemiparina alcanzaron con mayor frecuencia niveles dentro de rango terapéutico de trombopprofilaxis, no observamos traducción clínica de este hallazgo.

Tampoco observamos diferencia en la frecuencia de eventos adversos según el tipo y dosis de heparina administrada.

Los factores relacionados con niveles de actividad anti-Xa fuera de rango de trombopprofilaxis que observamos fueron el sexo (mujer), administración de enoxaparina en dosis de 20mg una vez al día y el peso. Esto último ya se había observado en el estudio MEDENOX (39). En este estudio se comparó enoxaparina 20mg al día con enoxaparina 40mg al día con placebo. Se observó una incidencia de 17,5 % de ETEV a tres meses de seguimiento en el grupo de enoxaparina 20mg al día, similar al 17,1% del grupo placebo ($p=0,91$) comparado con el 7% del grupo enoxaparina 40mg al día a tres meses de seguimiento ($p<0,001$). Sin embargo, en este estudio no se relacionaron estos parámetros clínicos con datos bioquímicos de actividad anti-Xa.

En cuanto al hallazgo de niveles de actividad anti-Xa y su relación con el sexo femenino, no hay claridad en la explicación de estos hallazgos. Es más, estudios previos en pacientes críticos habían demostrado, al contrario de nuestros hallazgos, una relación entre el sexo mujer y niveles mayores de actividad anti-Xa (136). Los autores, plantean que estos hallazgos sean de

causa multifactorial, posiblemente influenciados por diferencias en el IMC, diferencias en el contenido de agua corporal total de las mujeres comparado con los hombres, situación que puede alterar la farmacocinética de las HBPM. En nuestro estudio no observamos diferencia en la media del peso, IMC ni otros parámetros clínicos ni analíticos entre hombres y mujeres. Tampoco observamos mayor incidencia de eventos ETEV en mujeres, corroborando nuevamente que, los niveles terapéuticos de tromboprolifaxis no se relacionan con eventos clínicos. En este sentido, hacen falta más estudios que clarifiquen estos hallazgos.

Otro factor que identificamos se relaciona con niveles de actividad anti-Xa fue el peso, no así el IMC ni la obesidad definida como un IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$. Esto también ha sido descrito en otros estudios (134), en que se observó una disminución de la actividad anti-Xa al aumentar los cuartiles de IMC en pacientes ingresados por causa médica. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, en una revisión de la literatura (135) los autores concluyen que los niveles de actividad anti-Xa en pacientes obesos no se relacionan fuertemente con un aumento del número de eventos de trombosis o hemorragias.

No observamos relación entre los parámetros de eficacia clínica y parámetros de eficacia bioquímica. Por lo que podemos concluir de nuestra observación, que los niveles de actividad anti-Xa en tromboprolifaxis, no se relacionan con un aumento de eventos trombóticos ni con mayor número de efectos adversos. Según nuestras observaciones sería discutible la recomendación de valorar la actividad de la HBPM en tromboprolifaxis en pacientes sin otros factores de riesgo como insuficiencia renal.

Es significativo que, en nuestra población estudiada, la incidencia de eventos de ETEV sintomáticos a tres meses sea similar a la descrita en estudios cuyo objetivo primario era la suma de eventos sintomáticos y eventos asintomáticos. Esto nos hace pensar que la incidencia real de ETEV pueda estar subvalorada. A pesar de esto, no hay acuerdo sobre la relación entre eventos sintomáticos y asintomáticos y de hecho la 9ª Conferencia ACCP no recomienda la búsqueda activa de ETEV en pacientes asintomáticos.

En un reciente metanálisis (132) se observó un 9,59% (rango 5,61%- 14,24% de un total de 1160 pacientes) de eventos de TVP asintomática diagnosticados por venografía versus un 1,21% de eventos de ETEV sintomática (rango 0%- 1,74%, con un ratio de 10,00 (5,80- 11,80), teniendo en cuenta que no se pudo estimar el ratio en un brazo de tratamiento pues no se produjeron eventos sintomáticos. Esta diferencia manifiesta en la incidencia de ETEV si se valoran episodios sintomáticos y asintomáticos, es otra controversia en relación a los objetivos de la profilaxis de la ETEV.

Esto refuerza nuestra impresión que en el paciente agudo hay más factores que los clásicos predisponentes y desencadenantes que determinan el riesgo trombótico.

La práctica clínica habitual y los estudios en pacientes reales, nos han enseñado muchas veces que no siempre se relacionan criterios bioquímicos o analíticos con resultados clínicos y que todas las variables que intervienen en estos resultados, son insuficientemente conocidas.

Este estudio tiene como limitaciones, aquellas propias de su diseño de corte transversal descriptivo. Es posible que dada la forma de selección de pacientes existan sesgos de información y selección. Al mismo tiempo, no permite determinar prevalencias ni incidencias, sino sólo tendencias.

La ausencia de un grupo control es también una debilidad, teniendo que utilizar como grupo control de referencia, el de publicaciones previas.

Es una limitación el número total de pacientes incluidos que resta potencia a las conclusiones.

Una evaluación transversal limita, además, la evaluación dinámica del riesgo trombótico.

Entre las fortalezas de nuestro estudio, está el ser un estudio centrado en la tromboprofilaxis, es decir, en el concepto que la enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad prevenible. Sin duda, la prevención es el método más eficiente para abordar la ETEV.

En segundo lugar, evalúa un grupo de pacientes que hasta ahora se había dejado fuera de los requerimientos de tromboprofilaxis y, por lo tanto, de la

valoración del riesgo de ETEV: los pacientes médicos agudos del Servicio de Urgencias, ingresados en una Unidad de corta estancia, quienes deben ser evaluados en función del riesgo trombótico y son subsidiarios de aplicar los principios de la tromboprofilaxis.

Se trata del primer estudio realizado en una Unidad de Corta Estancia dependiente del Servicio de Urgencias en el que se comparan las escalas de riesgo de ETEV planteadas en las distintas guías clínicas. Si bien ninguna de ellas ha sido ampliamente validada en nuestro medio, sólo se han publicado estudios de concordancia entre estas escalas y su uso corresponde a práctica clínica habitual. Si bien no es posible, a través de este diseño, validar ninguna de ellas, es una primera aproximación que abre la posibilidad a determinar la escala de riesgo más útil en el paciente médico agudo del Servicio de Urgencias, pues el uso de las escalas de riesgo contribuye a reducir la heterogeneidad en el manejo de los pacientes, evita sobre e infra-tratamientos.

Otra fortaleza muy importante es que nuestro estudio relaciona parámetros bioquímicos: los niveles de actividad anti-Xa, con parámetros clínicos: aparición de eventos tromboembólicos a tres meses como medición clínica más importante de una estrategia terapéutica. Esto sin duda es novedoso en la evaluación de la tromboprofilaxis. Sigue siendo la magnitud del efecto clínico mandatorio sobre la cuantificación bioquímica de un evento. Esto es lo que realmente tiene relevancia en la evaluación del riesgo en el paciente real para el clínico.

Queda abierto desarrollar un estudio prospectivo que permita validar la Guía PRETEMED en los pacientes médicos agudos del Servicio de Urgencias y definir así el riesgo de estos pacientes en relación a parámetros clínicos que son los realmente importantes cuando el clínico debe tomar decisiones rápidas en el escenario de urgencias en el paciente real. Esto permitiría desarrollar protocolos clínicos de actuación basados en el riesgo y prevención de la ETEV.

Sin duda que la tromboprofilaxis es la forma más costo-efectiva de enfrentar la ETEV. Aquí radica la relevancia de las escalas de riesgo. Estas escalas deben ser validadas para distintas poblaciones en las que su aplicación permita evaluar objetivamente el riesgo, en forma estandarizada, y ser un apoyo

esencial al clínico en la aplicación de una medida terapéutica preventiva como la tromboprofilaxis.

7. CONCLUSIONES

1. Las pautas de tromboprofilaxis recomendadas según las distintas escalas de valoración de riesgo propuestas por las guías clínicas, serían adecuadas en pacientes con patología médica aguda ingresados en una Unidad de Corta estancia del Servicio de Urgencias con un ingreso inferior a 5 días. Esta adecuación estaría en función de variables de eficacia clínica en los grupos de riesgo según PRETEMED medio y alto. La escala de Padua Modificada, en este grupo de pacientes, presenta una menor capacidad de identificar pacientes de alto riesgo con indicación de tromboprofilaxis.
2. Los pacientes de nuestra serie, son en su mayoría mujeres, mayores de 70 años, con antecedentes de EPOC, enfermedad neoplásica y Diabetes Mellitus, que ingresan con mayor frecuencia por infección aguda y EPOC reagudizado.
3. Observamos una ausencia de correlación entre criterios de eficacia clínica y bioquímica con las pautas habituales de tromboprofilaxis, al presentar casi la mitad de los pacientes en nuestro estudio una actividad anti-Xa fuera del rango de tromboprofilaxis. Los factores asociados a esta situación fueron ser mujer, tratamiento con enoxaparina 20mg al día y mayor peso. A pesar de esto no se observó un mayor número de eventos de ETEV en pacientes con niveles de actividad anti-Xa inferiores ni complicaciones hemorrágicas en pacientes con niveles superiores. Sería al menos cuestionable recomendar la monitorización de niveles de actividad anti-Xa como único parámetro de eficacia en tromboprofilaxis.
4. No observamos diferencia en relación a la frecuencia de ETEV a tres meses de seguimiento entre pacientes ingresados en una Unidad de Corta estancia dependiente del Servicio de Urgencias por patología aguda no quirúrgica y lo descrito en la literatura para pacientes ingresados en plantas convencionales. Esto sugiere que el riesgo trombótico y la necesidad de tromboprofilaxis es, al menos, similar entre estos grupos. Por lo tanto, recomendamos identificar a través de las escalas de valoración de riesgo aquellos pacientes de riesgo

moderado/alto y realizar tromboprofilaxis según las recomendaciones habituales.

5. No se observaron complicaciones hemorrágicas mayores ni menores durante el ingreso en el Servicio de Urgencias ni durante el seguimiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-56.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris* 1865; 654-712.
3. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of associations of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *American Journal of Cancer* 1938;34: 566-85
4. Bauer, G. A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1942; 86: 1-106.
5. Trendelenburg F. Ueber die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie. *Arch Klin Chir* 1908; 86:686–700
6. Egeberg, O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 1965; 13: 516-520.
7. Griffin, J.H., Evatt, B., Zimmerman, T., Kleiss, A. & Wideman, C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 1981; 68 (5):1370-1373.
8. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*. 1984; 311 (24):1525-8.
9. McLean, J. The thromboplastic action of cephalin. *American Journal of Physiology*, 1916; 41: 250-257.
10. Crafoord, C. Heparin and postoperative thrombosis. *Acta Chirurgia Scandinavica*, 1939; 82: 319-323.
11. Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y. Four heparin preparations: anti-Xa potentiation effect of heparin after subcutaneous injection. *Thrombosis and Haemost* 1976; 35: 586-591.
12. Roderick LM. The pathology of sweet clover disease in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1929; 74: 314-315.
13. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97-107.

14. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy (Requirements for Biological Substances no. 30 revised 1982). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty- Third report. Annex 3, WHO Technical Report Series, no. 687. Geneva: World Health Organization, 1983.
15. Bauer G. A venographic study of thromboembolism problems. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1940; 84: 1-7.
16. Dougherty J, Homans J. Venography, a clinical study. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1940; 71: 697-710.
17. Starr A, Frank H, Fine J. The venographic diagnosis of thrombophlebitis of the lower extremities. *Journal of the American Medical Association* 1942; 118: 1192-1195.
18. Haeger K. Problems of acute deep vein thrombosis. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-223.
19. Homans J. Thrombosis of the deep veins of the lower leg, causing pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 1934; 211:993–997
20. Craaford C. Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand*, 1937; 79: 407–426 17.
21. Murray GDW, Best CH. Heparin and thrombosis: the present situation. *JAMA*, 1938; 110:118–122 18.
22. Sharnoff JG, Kass HH, Mistica BA. A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet*, 1962; 115:75–79
23. Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. *Lancet* 1959; 981-989.
24. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Shelton MG, Thirlwall J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international Multicentre Trial. *Lancet*. 1975; 2:45-51.

25. Taberner DA, Poller L, Burslem R et al. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *British Medical Journal* 1978; 1: 272-274.
26. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, Nilsson P, Nylander G. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1996 Sep 5; 335(10):696-700.
27. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1988 Feb; 75(2):128-31.
28. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988; 318:1162-1173.
29. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S-60S.
30. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG. On behalf of the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE and associated morbidity and mortality. *Thromb Haesmost* 2007; 98:756-64.
31. Guijarro R, Montes J, San Román C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin* 2008; 131 (Supl 2): 2-9
32. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S–175S.
33. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203–205.
34. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) 2006. Depósito Legal: M-

30133-2006. ISBN 978-84-611-1727-7/84-611-1727-1. Impreso en Runiprint, SA.

35. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal. Disponible en: www.msssi.gov.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm

36. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680-4.

37. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93:259-62.

38. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, OlssonCG, Gokihaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Haesmost.* 93, 76-79

39. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxys in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.

40. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110:874-9.

41. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta- analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann. Intern Med.* 2007; 146: 278-288.

42. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systemtic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747. DOI: 10.1002/14651858. CD003747.pub4.

43. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanism of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112: 19-27.

44. Samama M, Dahl O, Mismetti P. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006; 91:64-70.
45. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss D, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535.
46. Von Brühl M, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandonga A, Tirniceriv A, Coletti R, Köllnberger M. Monocytes, neutrophils and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp Med* 2012; 209: 819-835.
47. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hämostaseology* 2010; 30: 5-9.
48. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 387-91.
49. Laupacis A, Sekar N, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277:488-494.
50. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortíz del Río C, Calderón Sadubete E, Gómez Herreros R, González de la Puente MA, Gutiérrez Tous R, Marín León I, Otero Candelera R, Rivero Rivero L, Santos Lozano JM, Varela Aguilar JM. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. SADEMI, Córdoba 2003. ISBN: 978-84-691-64013.
51. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dental F, Aki EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141 (2Suppl): e195S-e226S.
52. Kucher, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352 (10): 969-77.

53. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb; 141: (2 Suppl): 7S-47S.
54. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010 Nov; 8 (11): 2450-7.
55. Caprini JA, Arcelus LI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol 2001; 38: 12-9.
56. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005; 51: 70-8.
57. Gould MK, Garcia D, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Non- Orthopedic Surgical Patients. Chest 2012; 141 (2) (Suppl): e227s-277s.
58. Bahl V, Hu HM, Henke P, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg 2010; 251: 344-50.
59. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. J Am Coll Surg 2011; 212: 105-12.
60. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest 2011; 139: 69-79.
61. Gallardo Jiménez P, Guijarro Merino R, Vallejo Herrera V, Sánchez Morales D, Villalobos Sánchez A, Perelló González-Moreno JL, Gómez Huelgas R. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y

las recomendaciones de la VIII conferencia del American College of Chest Physicians. *Medicina Clínica* 2012, 139(11): 467-472.

62. Ruiz- Atarcho P, Merlo Loranca M, Llorens Soriano P, Aguillo A, Franco Sorolla J, Antolín Santaliestra A, Jiménez Hernandez S. Concordancia entre las escalas de valoración del riesgo de ETV utilizadas en los Servicios de Urgencias Españoles. *Rev Clin Esp.* 2013; 213 (Espec Congr):790.

63. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007; 356: 1438-44.

64. Stevens SM, Douketis JD. Deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients: current recommendations, general rates of implementation, and initiatives for improvement. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31: 675-689.

65. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004 May 10;164 (9):963-8

66. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332:325-9.

67. Alonso G, Escudero JM. The emergency department short stay unit and the hospital at home as alternatives to standard inpatients hospitalization. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (Supl1): 97-106.

68. Torres Salinas M, Capdevila Morell JA, Armario García P, Montull Morer S, Grupo de Trabajo de los Servicios de Medicina Interna de los Hospitales de Cataluña. Alternativas a la hospitalización convencional en medicina interna. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 620-6.

69. Cerce JD, Reiss JB: Short stay unit serves overnight medical and surgical patients. *Hospitals*, 1981; 16: 141–43.

70. Broquetas JM, Pedreny R, Martínez-Llorens JM et al: Short-stay respiratory unit: A new option for inpatient care. *Archivos de Bronconeumología* 2008; 44(5): 252–56.

71. Lim W., Meade M., Lauzier F., Zarychanski R., Mehta S., Lamontagne F., Dodek P., McIntyre L., Hall R., Heels-Ansdell D., Fowler R., Pai M., Guyatt G., Crowther M.A., Warkentin T.E., Devereaux P.J., Walter S.D., Muscedere J., Herridge M., Turgeon A.F., Geerts W., Finfer S., Jacka M., Berwanger O., Ostermann M., Qushmaq I., Friedrich J.O., Cook D.J. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: Risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2015 43:2 (401-410).
72. Bosson JL¹, Pouchain D, Bergmann JF; ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med* 2006 Aug; 260 (2): 168-76.
73. Spencer F, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous Thromboembolism in the Outpatient Setting. *Arch Intern Med*. 2007 July 23; 167(14): 1471–1475
74. García DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl) e24S-43S.
75. Fernández- Pavón A. Características fisicoquímicas y farmacológicas, mecanismos de acción y diferencias con la heparina no fraccionada. En: Rocha E, Díaz S, Alegría E (eds). *Heparinas de bajo peso molecular*. Madrid: Editorial Acción Médica; 2001. Pp3-18.
76. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy. The clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122:799-807.
77. Mahe I, Gouin-Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H, Siguret V. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa level. *Drugs Aging*. 2007;24:63-71.

78. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2003;110:139-44.
79. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1998;82:33-6.
80. Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular weight heparin therapy necessary? No. *J. Thromb. Haemost*. 2004; 2: 551-554.
81. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J. Thromb. Thrombolysis* 2010; 29: 233–240.
82. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between antifactor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62 (3): 940–4.
83. Walenga JM, Hoppensteadt D, Fareed J. Laboratory monitoring of the clinical effects of low molecular weight heparins. *Thromb Res Suppl*. 1991; 14:49-62.
84. Koller M, Schoch U, Buchmann P, Largiadèr F, von Felten A, Frick PG. Low molecular weight heparin (KABI 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized, double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 1986;56(3):243-6.
85. Kovacs MJ, Weir K, MacKinnon K, Keeney M, Brien WF, Cruickshank MK. Body weight does not predict anti-Xa levels after fixed dose prophylaxis with enoxaparin after orthopedic surgery. *Thromb Res*. 1998; 91(3):137-42.
86. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of low-molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986;315(15):925-9.
87. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Hallböök T, Lindblad B, Risberg B. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low

heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1986;73(3):204-8.

88. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 39(2):107-12.

89. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991;78(9):2337-43.

90. Bara L, Leizorowicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. *Thromb Res*. 1992; 65(4-5):641-50.

91. Harenberg J, Huhle G, Piazzolo L, Giese C, Heene DL. Long-term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low molecular-weight heparin. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23(2):167-72.

92. Bara L, Planes A, Samama M. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and d-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999; 104(2):230-40.

93. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1–7.

94. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 122–130.

95. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003; 290:1868–74.

96. Piazza G, Goldhaber SZ. Physician alerts to prevent venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30:1–6.

97. Heit JA, O'Fallon M, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245–8

98. Piazza G, Fanikos J, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Venous thromboembolic events in hospitalized medical patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:505–10.
99. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalized medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609–10.
100. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387–94.
101. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14): 1476 – 1486.
102. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost* 2009; 102:951–7.
103. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(20 Suppl. 6):S16–22.
104. Mahan ChE, Fisher M, Mills R, Fields L, Stephenson J, Fu A, Spyropoulos A. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thrombosis Research* 2003; 132: 520–526
105. Yi Wu. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thrombosis Journal* 2015; 13:17-26.
106. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, June 3-5 1997. Geneva: WHO, 1998.
107. Harvey RM, Doyle EF, Ellis K, Farber SJ, Ferrer MI, Fishel EE, Fox AC, Griffiths SP, Jameson AG, Killip T, Kushner M, Malm JR. Major Changes Made by Criteria Committee of the New York Heart Association. *Circulation* 1974; 49: 390.

108. Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Catteau B. Enoxaprin-induced cutaneous necrosis localized on insulin lipodystrophies. *Ann Dermatol Venerolo* 1997; 124: 397-400.
109. Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992; 340:972-3.
110. Bircher AJ, Fluckinger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol* 1990; 123: 507-14.
111. Schiffner R, Gläbl A, Landthaler M, Stolz W. Tolerance of desirudin in a patient with generalized eczema after intravenous challenge with heparin and a delayed-type skin reaction to high and low molecular weight heparins and heparinoids. *Contact dermatitis* 2000; 42:49.
112. Ping'an P, Mingzhao Q. Comparison of anti-Xa factor assay and ACT for monitoring the anticoagulation effects of low-molecular weight heparins in elderly patients. *Heart*. 2011; 97:A188.
113. Gray E, Hogwood J, Rigsby P. Collaborative study for value assignment of the 3rd international standard for low molecular weight heparin. Geneva (Switzerland): World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization; 2012 Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78048/1/WHO_BS_2012.2207_eng.pdf.
114. Harenberg J, Giese Ch, Dempfle CE, Stehle G, Heene DL. Biological activity and safety of the subcutaneous administration of high doses of low molecular weight heparin for 8 days in human volunteers. *Thromb Haemost* 1989; 61: 357–62.
115. Collignon F, Frydman A, Caplain H. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins—dalteparin, enoxaparin and nadroparin—administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 15: 119–23.
116. Samama MM. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med*. 1995; 15:119-23.
117. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Arnand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of

action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest*. 2001; 119:64S-94S.

118. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez P, Janga I. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(10):1071-82.

119. Álvarez Nebreda ML, Pérez Tamayo I, Brañas Baztán F, Rada Martínez S, Serra Rexach JA, González Ramallo V, et al. Tratamiento de la trombosis venosa profunda en pacientes mayores de 60 años en una unidad de hospitalización a domicilio. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2002; 37 Supl 5: 254-9.

120. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126 (suppl): 338S-400S.

121. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46: 1-160. Available at: <http://www.nice.org.uk/CG046>.

122. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb Haemost* 2007 Apr; 5(4): 692-9.

123. MacCallum PK, Meade TW. Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 1999; 12:577-599.

124. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: The Framingham Study. *Am J Med*. 1983; 74:1023-1028.

125. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997; 277:642-645.

126. Hansson PO, Eriksson H, Welin LI. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med*. 1999 Sep 13;159(16):1886-90.

127. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
128. Droege ME, Mueller EW, Besi KM. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:450-6.
129. Lin H, Fraklas I, Saffle J, Cochran A. Enoxaparin dose adjustment is associated with low incidence of venous thromboembolic events in acute burn patients. *J Trauma* 2011; 71: 1557-61.
130. Costantini TW, Min E, Box K. Dose adjusting enoxaparin is necessary to achieve adequate venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 128-35.
131. Cosmi B, Palareti G. Old and new heparins. *Thromb Res* 2012; 129:388-91.
132. Chan NC, Stehouwer AC, Hirsch J, Ginsberg JS, Alazzoni A, Coppens M, Guyatt GH, Eikelboom JW. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost*. 2015 Nov; 114(5): 1049-57.
133. Sánchez-Ferrer Carlos F. Bemiparin. *Pharmacological Profile*. *Drugs* 2010; 70 Suppl (2): 19-23.
134. Jiménez D, Díaz G, Iglesias A, César J, García-Avello A, Martic D, Escobar C, Vidal R, Sueiro A. La actividad anti-Xa depende del peso en pacientes médicos que reciben trombopprofilaxis con enoxaparina. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 660-3.
- 135.- Egan G, Ensom MHH. Measuring Anti- Factor Xa Activity to Monitor Low-Molecular- Weight Heparin in Obesity: A Critical Review. *CJHP* 2015; 68 (1):33-47.
- 136.- Vincent P, Albert M, Champagne MC, Zikos T, Boulanger I, Blais L, Williamson D. Factors influencing enoxaparin anti-Xa activity in surgical critically ill patients. *J crit care* 2011; 26 (4): 347-351.
- 137.- Desjardins L, Bara L, Boutitie F, Samama M, Cohen A, Combe S, Janbon Ch, Leizorovicz A, Olsson C-G, Turpie A. Correlation of Plasma Coagulation

Parameters with Thromboprophylaxis, Patients Characteristics, and Outcome in the MEDENOX Study. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 519-526.

138.- Antonijuan RM, Rico S, Martínez-González J, Borrell M, Valcarcel D, Fontcuberta J, Barbanoj MJ. Comparative pharmacodynamic time-course of bemiparin and enoxaparin in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009; 47: 726-732.

139.- Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007; 5 (Suppl): 60-64.